



UNIVERSITA' DI PISA

Corso di Laurea Specialistica in Medicina Veterinaria

***Effetto della somministrazione per via epidurale di
ropivacaina 0,5% e morfina per la gestione del
dolore perioperatorio in corso di mastectomia totale
monolaterale nel cane***

Candidato: Marco D'Agostino

Relatori: Prof.ssa Gloria Breggi

Dott.ssa Angela Briganti

ANNO ACCADEMICO 2012-2013

Ai miei genitori

Indice

Riassunto/Abstract	pag. 1
Introduzione	pag. 2
 Capitolo 1: Anatomia della colonna vertebrale e del midollo spinale	
<i>1.1 Aspetti anatomo-funzionali della colonna vertebrale</i>	pag. 4
<i>1.2 Articolazioni intervertebrali</i>	pag. 8
<i>1.3 Legamenti del rachide</i>	pag. 9
<i>1.4 Le meningi</i>	pag. 11
<i>1.5 Anatomia del midollo spinale</i>	pag. 14
<i>1.6 Il sistema nervoso autonomo</i>	pag. 20
 Capitolo 2: Anestesia Epidurale	
<i>2.1 Introduzione</i>	pag.29
<i>2.2 Tecnica epidurale</i>	pag. 30
<i>2.3 Farmaci</i>	pag. 40
<i>2.4 Indicazioni e controindicazioni</i>	pag. 51
<i>2.5 Complicazioni</i>	pag. 52
 Capitolo 3: Studio Clinico	
<i>3.1 Introduzione</i>	pag. 54
<i>3.2 Scopo del lavoro</i>	pag. 54
<i>3.3 Materiali e Metodi</i>	pag. 55

<i>3.4 Analisi statistica</i>	pag. 60
<i>3.5 Risultati</i>	pag. 60
<i>3.6 Discussione</i>	pag. 69
<i>3.7 Conclusioni</i>	pag. 74
Bibliografia	pag. 76
Ringraziamenti	pag. 80

Riassunto

Parole chiave: epidurale, ropivacaina, morfina, cane, mastectomia, normogramma.

Obiettivo -Valutazione dell'efficacia analgesica perioperatoria della somministrazione epidurale di ropivacaina e morfina in cani sottoposti a mastectomia totale monolaterale.

Materiali e Metodi - Trenta cani sono stati suddivisi in tre gruppi con metodo random: Gruppo Epi sottoposto ad anestesia epidurale con ropivacaina 0,5% gruppo Epi Morf sottoposto ad anestesia epidurale con ropivacaina 0,5% e morfina gruppo Morf di controllo che ha ricevuto solo morfina per via intramuscolare. Tutti gli animali sono stati premedicati con morfina 0,3 mg/kg IM e mantenuti in anestesia generale con infusione continua di propofol. Durante la chirurgia sono stati monitorati i valori basali di frequenza respiratoria (FR), frequenza cardiaca (FC), pressione arteriosa (PAS, PAD, PAM) con metodo invasivo, EtCO₂, SpO₂. I soggetti che hanno mostrato un incremento del 20% dei valori di FC, FR, PAM sono stati trattati con un bolo fentanyl 2 mcg/kg, EV. Nel post-operatorio tutti i soggetti sono stati monitorati per la valutazione del dolore per un periodo di 20 ore con apposita scala. I soggetti che hanno mostrato dolore, valutato con un punteggio \geq a 5 o 6, sono stati trattati con morfina 0,3 mg/kg IM.

Risultati- Differenze significative di PAM tra il gruppo Morf ed Epi Morf sono state evidenziate ai tempi T2a, T2b, T4a, e T4b.; tra il gruppo Epi ed Epi Morf ai tempi T2a, T2c, T4a. Nell'infusione di propofol differenze significative sono state rilevate tra il gruppo Morf ed il gruppo Epi Morf ai tempi T1,T2c,T3a,T3b, tra il gruppo Morf ed il gruppo Epi è stata evidenziata una differenza significativa a T0. Differenze significative nell'infusione di propofol nel gruppo Epi Morf sono state identificate tra T0 ed i tempi T2c, T3a, T3b,T3c, T4a, T4b, T5. Nell'intraoperatorio hanno ricevuto fentanyl il 100% dei soggetti del gruppo Morf, il 50% del gruppo Epi e lo 0% del gruppo Epi Morf. Nella valutazione del dolore post operatorio differenze significative sono state riscontrate tra il gruppo Morf ed il gruppo Epi Morf in tutti in tempi considerati (T1-T20), tra il gruppo Epi ed il gruppo Epi Morf differenze significative sono state trovate ai tempi T8, T9, T14, tra il gruppo Morf ed il gruppo Epi differenze significative sul conteggio del dolore riscontrate a T11 e T17. Nel Post-operatorio hanno ricevuto morfina il 100% dei soggetti del gruppo Morf, il 70% del gruppo Epi e lo 0% del gruppo Epi Morf.

Discussione e conclusioni – L'esecuzione di anestesia epidurale con ropivacaina allo 0,5% e morfina come protocollo analgesico in corso di mastectomia totale monolaterale è risultata una tecnica analgesica efficace sia nel periodo intraoperatorio che nel postoperatorio diminuendo la richiesta di anestetici con scarsi effetti cardiovascolari e respiratori.

Abstract

Key Words- epidural, ropivacaine, morphine, dog, mastectomy, normogram

Objective- Evaluation of perioperative analgesic effectiveness of epidural administration of ropivacaine and morphine in dogs during unilateral total mastectomy.

Materials and Methods- Thirty dogs has been divided in three groups randomly. Epi group received ropivacaine 0.5% epidurally; Epi Morph group received ropivacaine 0.5% and morphine epidurally; Morph group, of control, received only intramuscular morphine. All the animals has been premedicated with IM morphine 0.3 mg/kg and maintained under general anaesthesia with continuous infusion of propofol. During the surgery basal values of respiratory rate (RR), heart rate (HR), invasive blood pressure (SAP, DAP, MAP), EtCO₂, and SpO₂ were registered. Individuals that showed an increase of at least 20% of HR, RR; MAP has been treated with fentanyl 2 mcg/kg IV. In the after surgery all the subjects has been monitored for a pain evaluation with an appropriate scale in the next 20 hours. The subjects that showed pain, with a pain score \geq to 5 or 6, has been treated with morphine 0.3 mg/kg IM.

Results-significant differences in PAM results were found between Morph group and Epi Morph group at T2a, T2b, T4a and T4b; between Epi group and Epi Morph group at T2a, T2c, T4a. In the propofol infusion results significant differences were revealed between Morph group and Epi Morph at T1, T2c, T3a, T3b; between Morph group and Epi group was found a one single significant difference at T0. Significant differences in the Epi Morph group were found between T0 and T2c, T3a, T3b, T3c, T4a, T5. During the surgery were treated with fentanyl 100% of Morph group's subjects, 50% of Epi group's subjects and 0% Epi Morph group's subjects. In the postoperative pain evaluation were found significant differences between Morph group and Epi Morph group in all the times considered (T1-T20); between Epi group and Epi Morph group significant differences were revealed at T8, T9, T14; between Morph group and Epi group significant differences in the pain evaluation were found at T11 and T17. During the post-operative received morphine 100% of Morph group's subjects, 70% of Epi group's subjects and 0% of Epi Morph group's subjects.

Discussion and conclusions-The execution of epidural anaesthesia of ropivacaine 0,5% and morphine as analgesic protocol during unilateral total mastectomy is resulted an effective analgesic technique both during the surgery and the postoperative period decreasing anaesthetic drugs requirement with poor cardiovascular and respiratory impact.

Introduzione

Negli ultimi anni l'anestesia locoregionale in medicina veterinaria ha acquistato sempre più importanza e popolarità, migliorando la gestione del dolore intra e post-operatorio degli animali. L'uso dell'anestesia regionale è allo stesso modo impegnativo e stimolante. I benefici garantiti ai pazienti sono indubbiamente validi, in quanto è possibile garantire ad un paziente in uno stato dolorifico importante un postoperatorio confortevole e più sereno. In letteratura sono presenti moltissimi studi in cui vengono dimostrati gli innumerevoli vantaggi dell'anestesia loco-regionale. La lista delle indicazioni per le anestesi regionali continua peraltro ad aumentare così come il numero delle tecniche regionali, che migliorano e si perfezionano continuamente. Il dolore stesso è stato confermato essere in grado di provocare diversi effetti avversi al corpo animale. Questo infatti, influenza il sistema respiratorio provocando atelettasia, ipercapnia e polmoniti. A livello cardiocircolatorio, il dolore può portare ad ipertensione, tachicardia, ischemia miocardica ed aritmie miocardiche. Il dolore ha impatto anche sul sistema endocrino promuovendo iperglicemia, ritenzione di sodio, ipercortisolemia oltre ad un aumento del catabolismo proteico. Può inoltre causare ritenzione urinaria, una diminuzione della coagulazione, difetti nella coagulazione ed una diminuzione del sistema immunitario. Una diminuzione della morbidità e della mortalità, un miglior controllo del dolore post-operatorio, una diminuzione delle complicazioni intraoperatoria sono solo alcuni dei vantaggi e benefici che l'anestesia regionale può apportare.

È stato dimostrato che l'anestesia epidurale ha maggiori benefici nei confronti del sistema cardio-respiratorio nell'intraoperatorio, divenendo una scelta analgesica intelligente nei pazienti con patologie cardiache. L'anestesia epidurale, grazie alla minor necessità di farmaci ed alla diminuzione dei loro effetti avversi, è infatti consigliata in pazienti

cardiopatici, pazienti anziani, pazienti con insufficienza renale, epatica o in stato di gravidanza.

Le anestesie epidurali sono state inoltre associate ad una rapida ripresa dell'attività intestinale, ad una miglior riabilitazione nel post-operatorio, ad un miglior controllo del dolore, ad una diminuzione delle dosi di anestetici generali e ad una diminuzione della necessità di farmaci analgesici, con conseguentemente minori effetti collaterali provocati dagli oppioidi.

Questo studio ha avuto lo scopo di verificare la durata e l'efficacia dell'analgesia garantita dall'anestesia epidurale, con l'intento di eliminare il dolore intraoperatorio, di rendere meno traumatico possibile il risveglio dell'animale e di garantire il massimo comfort al paziente nel post-operatorio eliminando il dolore.

Capitolo 1

Anatomia della colonna vertebrale e del midollo spinale

1.1 ASPETTI ANATOMO-FUNZIONALI DELLA COLONNA VERTEBRALE

La *colonna vertebrale* o *rachide* fornisce il sostegno assile del corpo che percorre sul piano mediano per gran parte della sua lunghezza. È composta da una fila di elementi impari e mediani, le *vertebre*. Le vertebre, grazie alla loro disposizione segmentaria, formano un *canale vertebrale* che parte dal foro occipitale fino alle prime vertebre coccigee.

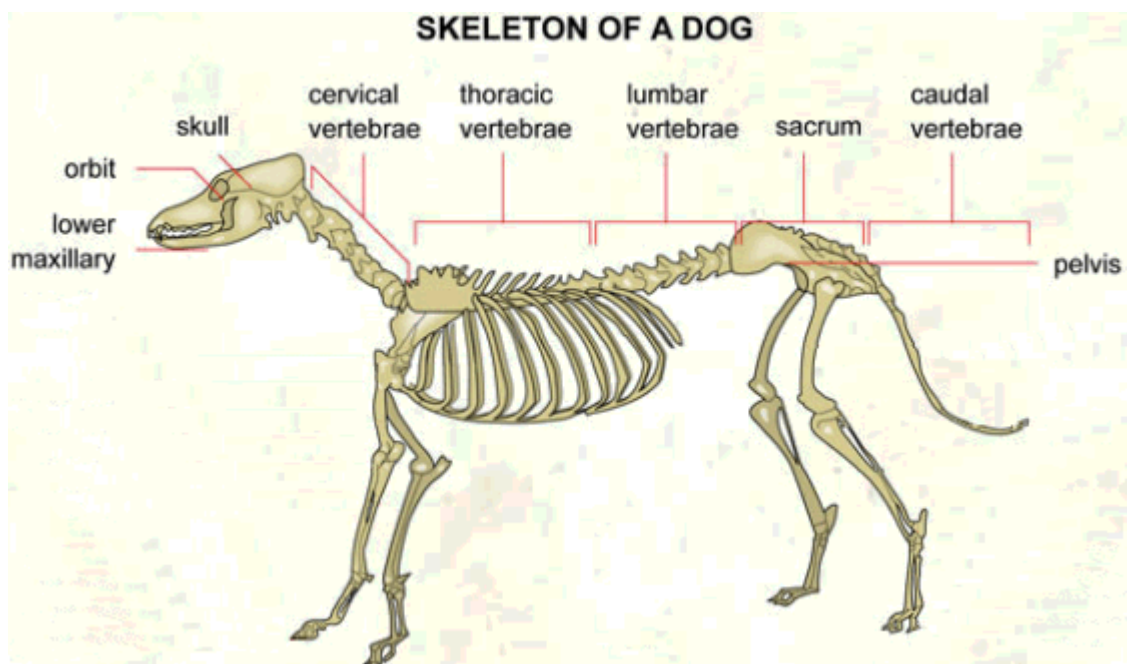


Figura 1.1 Apparato scheletrico di cane

All'interno del canale vertebrale si trovano il midollo spinale con i suoi rivestimenti (*le meningi*), le radici dei nervi spinali, vasi sanguigni, legamenti, tessuto adiposo e tessuto connettivo. Il rachide nella parte più craniale sostiene la testa, da attacco alle coste nella regione toracica, e alla

cintura pelvica a livello del bacino per poi assottigliarsi nella sua estremità caudale. La colonna vertebrale proseguendo cranio-caudalmente è suddivisa in 5 regioni: cervicale, toracica, lombare, sacrale e coccigea (o caudale).

Nel cane la colonna vertebrale è costituita da sette vertebre cervicali, tredici vertebre toraciche, sette lombari, tre sacrali, ed un numero variabile di vertebre coccigee (18-22).

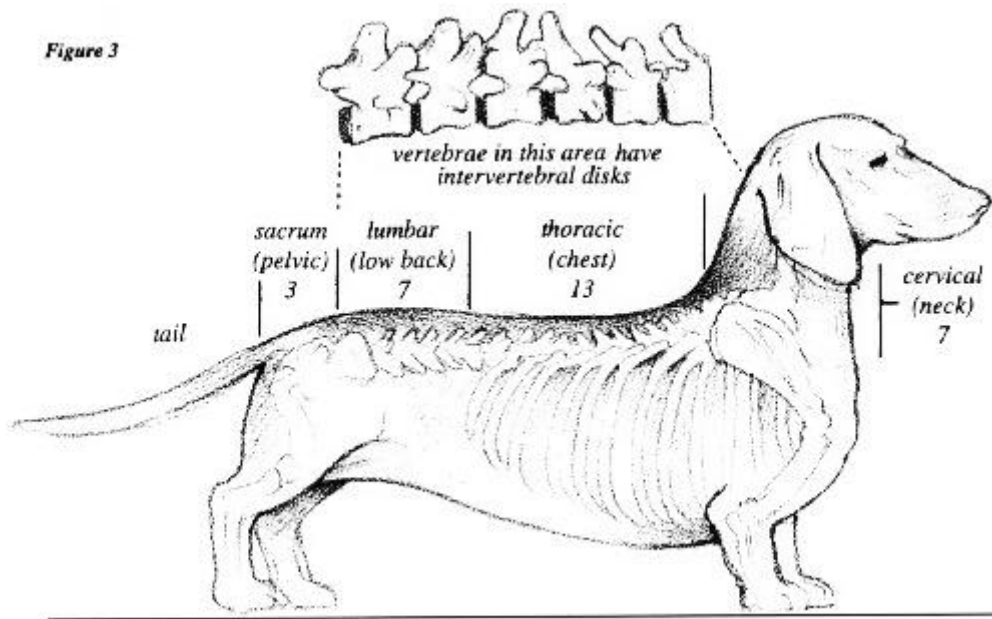


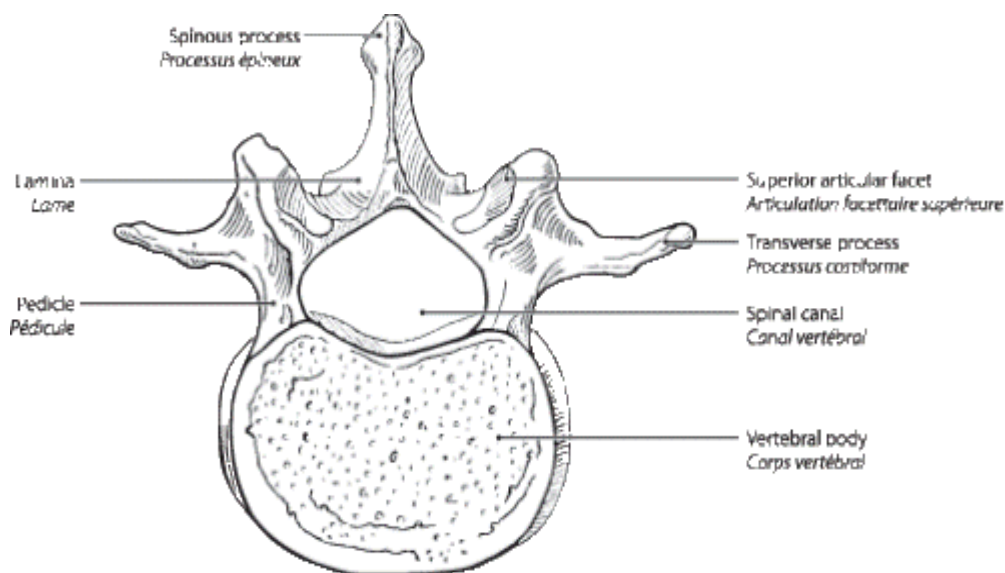
Figura 1.2: suddivisione della colonna sulla base delle vertebre.

Cervicali	Toraciche	Lombari	Sacrali	Coccigee
7	13	7	3	18-22

Tabella 1.1 numero di vertebre nel cane

Una vertebra tipo è costituita da:

- un corpo vertebrale
- l'arco vertebrale
- i processi vertebrali(spinosi, trasversi, articolari, mammilari, accessori)



Normal lumbar vertebra, seen from above

Figura 1.3 Vertebra lombare in sezione trasversale

Il corpo vertebrale, principale componente della vertebra, ha una caratteristica forma cilindrica. È costituito da una superficie articolare convessa (estremità craniale o capo vertebrale), che si articola con la vertebra antistante, e da una superficie articolare caudale concava (estremità caudale o fossa vertebrale), che si articola invece con la vertebra successiva. Queste superfici articolari collegano ogni vertebra alla vertebra adiacente attraverso un disco intervertebrale. La faccia dorsale di tutti i corpi vertebrali forma il pavimento del foro vertebrale ed è attraversata da solchi longitudinali, fori nutritizi dei vasi sanguigni e da una cresta legamentosa. La faccia ventrale, convessa trasversalmente, comprende invece la cresta ventrale, che si sviluppa diversamente a seconda dei tratti della colonna vertebrale.

L'arco vertebrale, o arco neurale, è posto superiormente al corpo, delimitando con questo il *foro vertebrale*, che, con quelli delle vertebre contigue, va a formare il *canale vertebrale*. Il diametro del canale vertebrale risulta maggiore a livello della prima e della seconda vertebra cervicale, si assottiglia nella restante parte del tratto cervicale, aumenta nuovamente in corrispondenza delle prime vertebre toraciche, e diminuisce nella restante

porzione toracica. Nella colonna lombare il canale vertebrale si allarga ancora per poi restringersi progressivamente fino alla sua estremità caudale in corrispondenze delle prime vertebre coccigee. *L'arco vertebrale* è composto da due lamine che prendono origine dal corpo, al limite tra le facce dorsale e ventrale, con una zona ristretta detta *peduncolo della vertebra*. Tra un arco vertebrale ed il successivo sono presenti gli *spazi interarcuali*. Questi, in alcuni segmenti del rachide per le dimensioni che raggiungono divengono di particolare importanza.

I principali spazi interarcuali sono:

- **spazio occipitoatloideo**
- **spazio atlantoepistrofeo**
- **spazio lombosacrale**

I processi vertebrali servono per l'inserzione di muscoli e legamenti, e contribuiscono a collegare le varie vertebre attraverso le articolazioni. Nella parte più dorsale dell'arco vertebrale, le due lamine confluiscono in un *processo spinoso*, mediano. La faccia ventrale delle lamine va a delimitare il foro vertebrale, la faccia dorsale, esterna, da attacco ai vari processi. In prossimità del corpo, da ogni lamina, si solleva il *processo trasverso*, impari. Dai margini anteriori e posteriori delle lamine hanno origine i *processi articolari*, due anteriori e due posteriori. La coppia anteriore presenta le faccette articolari volte in alto e medialmente, in quello posteriore l'orientamento è inverso, per cui, nella colonna vertebrale i processi articolari posteriori di una vertebra vanno a sovrapporsi ai processi articolari anteriori della vertebra successivo. Soltanto nelle vertebre toraciche e lombari, tra i processi trasversi e quelli articolari craniali si trovano i due *processi mammillari*. Infine, nei carnivori in corrispondenza delle ultime vertebre toraciche e a livello di tutte le vertebre lombari sono presenti dei *processi accessori*, tra i processi trasversi e quelli articolari caudali (König & Liebich, 2006).

1.2 ARTICOLAZIONI INTERVERTEBRALI

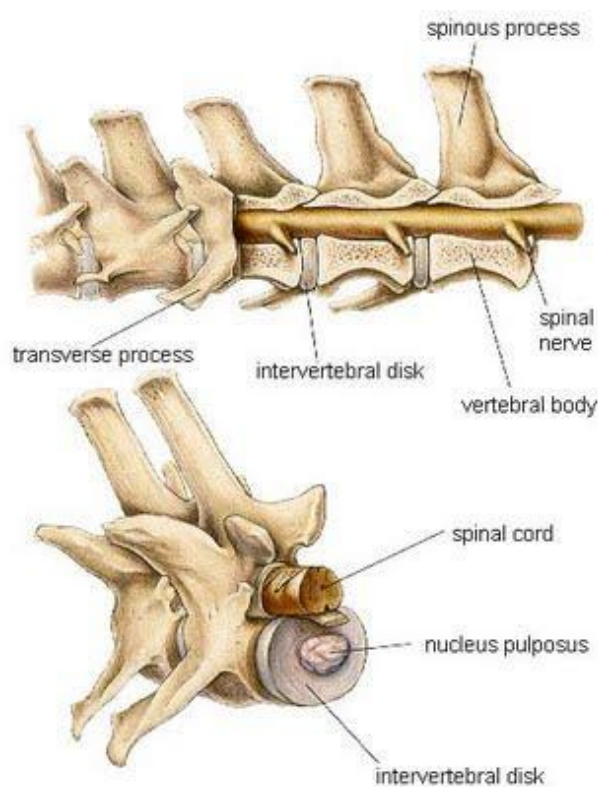


Figura 1.4: Rappresentazione in longitudinale e in trasversale della colonna vertebrale.

Le articolazioni intervertebrali, poco mobili, si ripetono per tutta l'estensione del rachide, permettendo ampie possibilità di movimento, fondamentali per la locomozione. Le funzioni principali del rachide sono, infatti, riconducibili alla partecipazione sinergica di strutture connettivali, cartilaginee ed ossee. Per questo, durante i movimenti la trasmissione delle forze è un evento che va a coinvolgere ogni struttura anatomica compresa tra due vertebre contigue, i loro dischi intervertebrali fibro-cartilaginei, le articolazioni degli archi intervertebrali ed i legamenti. Questa porzione del rachide viene denominata “**segmento motorio**” e costituisce un'unità morfo-funzionale, comprendente i fori intervertebrali con le strutture annesse dei nervi spinali e dei vasi sanguigni. Le vertebre si articolano tra loro a livello del corpo e dei processi articolari. Tra i corpi vertebrali le articolazioni sono delle *sinfisi*, in quanto tra le cartilagini delle superfici articolari si trova un *disco intervertebrale*, fibrocartilagineo. I dischi

intervertebrali si ritrovano interposti tra l'estremità caudale di una vertebra e l'estremità caudale della vertebra precedente. Il disco intervertebrale è formato da due componenti: una periferica ed una centrale. La prima, *anello fibroso*, è composta da fibrocartilagine, la seconda, *nucleo polposo*, è un piccolo ammasso di tessuto connettivo mucoide. Il nucleo polposo è collocato a livello dell'asse motorio della colonna vertebrale, ed è soggetto ad elevata pressione interna; quando sottoposto a carico e sollecitazioni meccaniche, questa pressione si propaga distribuendosi omogeneamente in tutte le direzioni, agendo come un cuscinetto d'acqua dando tensione all'anello fibroso e ai legamenti lunghi collocati dorsalmente e ventralmente. Nel tratto toracico e lombare lo spessore dei dischi intervertebrali si riduce, in particolare a livello lombare, mentre a livello cervicale i dischi risultano di maggiore spessore. Nei movimenti di ogni singola vertebra, i dischi intervertebrali agiscono inoltre come dei freni elastici.

1.3 LEGAMENTI DEL RACHIDE

Tra i legamenti della colonna vertebrale si distinguono legamenti brevi e legamenti lunghi. I legamenti brevi si sviluppano da una vertebra a quella adiacente, i legamenti lunghi, invece, si estendono da una vertebra ad un'altra non adiacente unendo porzioni più ampie del rachide.

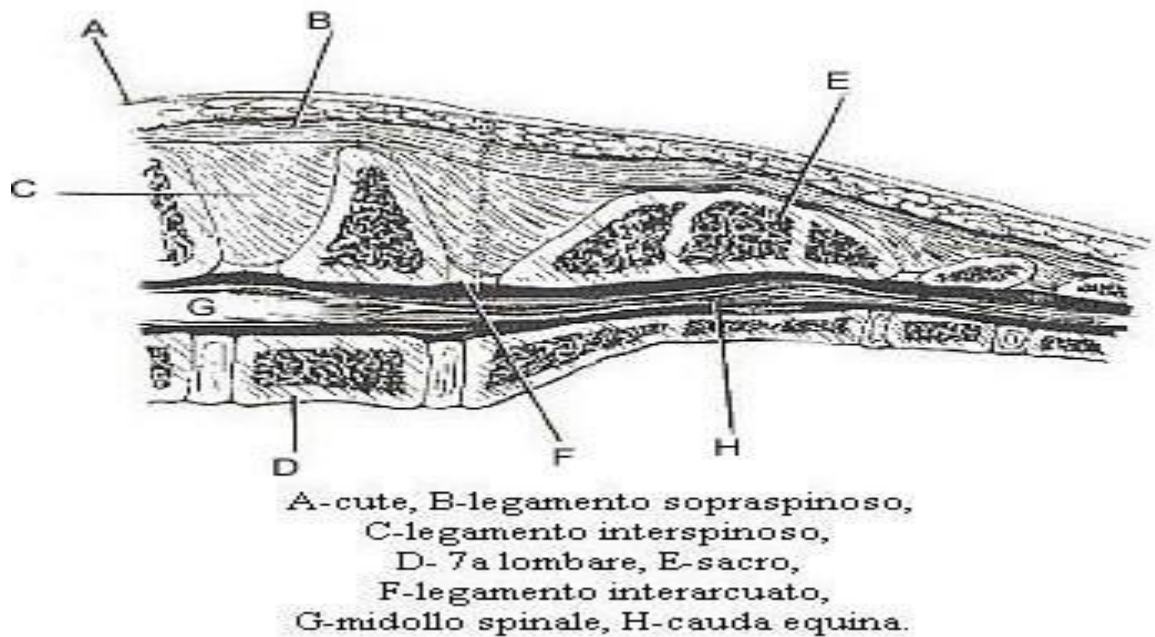


Figura 1.5: Rappresentazione dei legamenti lunghi e brevi del rachide

I legamenti brevi sono:

- *legamenti interarcuali o gialli* che si estendono come lamine elastiche coprendo gli spazi interarcuali, completando il canale vertebrale. Questi legamenti danno elasticità e solidità alla colonna vertebrale e partecipano all'azione dei muscoli rachidiani.
- *legamenti interspinosi* posti tra il margine craniale di un processo spinoso e quello caudale della vertebra antistante. Nei carnivori risultano ben sviluppati a livello toracico ed in quello lombare. I più sviluppati presentano uno strato esterno con fibre orientate obliquamente dall'alto in basso, ed uno centrale, meno compatto, con fibre a direzione diversa rispetto alla precedente.
- *legamenti intertrasversari* si sviluppano tra i processi trasversi di due vertebre vicine; questi legamenti sono molto sviluppati a livello lombare e vengono tesi durante i movimenti laterali del rachide ed i suoi movimenti rotatori.

I legamenti lunghi si sviluppano attraverso due o più articolazioni intervertebrali e sono:

- *legamento longitudinale dorsale* che corre sul pavimento del canale vertebrale, sulla superficie dorsale dei corpi vertebrali, si amplia a livello di ogni disco intervertebrale, con il quale stabilisce stretti contatti, e si inserisce sulle creste legamentose dei corpi vertebrali restringendosi poi sul pavimento del foro vertebrale;
- *legamento longitudinale ventrale* posto inferiormente ai corpi delle vertebre, si lega alla faccia e alla cresta ventrale di ciascuna vertebra e, passando di vertebra in vertebra, invia fibre al disco intervertebrale. Lungo il rachide il suo spessore varia; dove non è rivestito ventralmente dai muscoli è maggiore;
- *legamento sopraspinoso* si estende per tutta l'estensione del rachide escluso il tratto cervicale e va ad inserirsi sulla sommità dei processi spinosi. Questo, va ad opporsi ad un eccessivo piegamento della colonna vertebrale;
- *legamento nucale* si porta dalle prime vertebre toraciche all'occipitale o all'epistrofeo. Si divide in due parti: un funicolo nucale o corda nucale, ed una lamina nucale.

1.4 LE MENINGI

Il midollo spinale è circondato da tre membrane connettivali, *le meningi*. Queste, procedendo dalla più superficiale alla più profonda, sono la *dura madre* (o *pachimeninge*), l'*aracnoide* e la *pia madre*. Le membrane aracnoide e pia madre sono denominate leptomeningi (meningi molli) per la natura più morbida rispetto alla dura madre (Evans & de Lahunta, 2013). Le meningi, con le loro componenti cellulari e fibrillari danno origine ad una struttura complessa che può essere considerata un organo a sé stante; queste componenti sono morfologicamente e fisiologicamente coinvolte nella protezione meccanica, immunologica e termica dell'encefalo e del midollo

spinale. Le meningi, in particolare la *dura madre*, grazie alla loro flessibilità e alla presenza di numerose fibre elastiche, svolgono la funzione di protezione meccanica del midollo spinale.

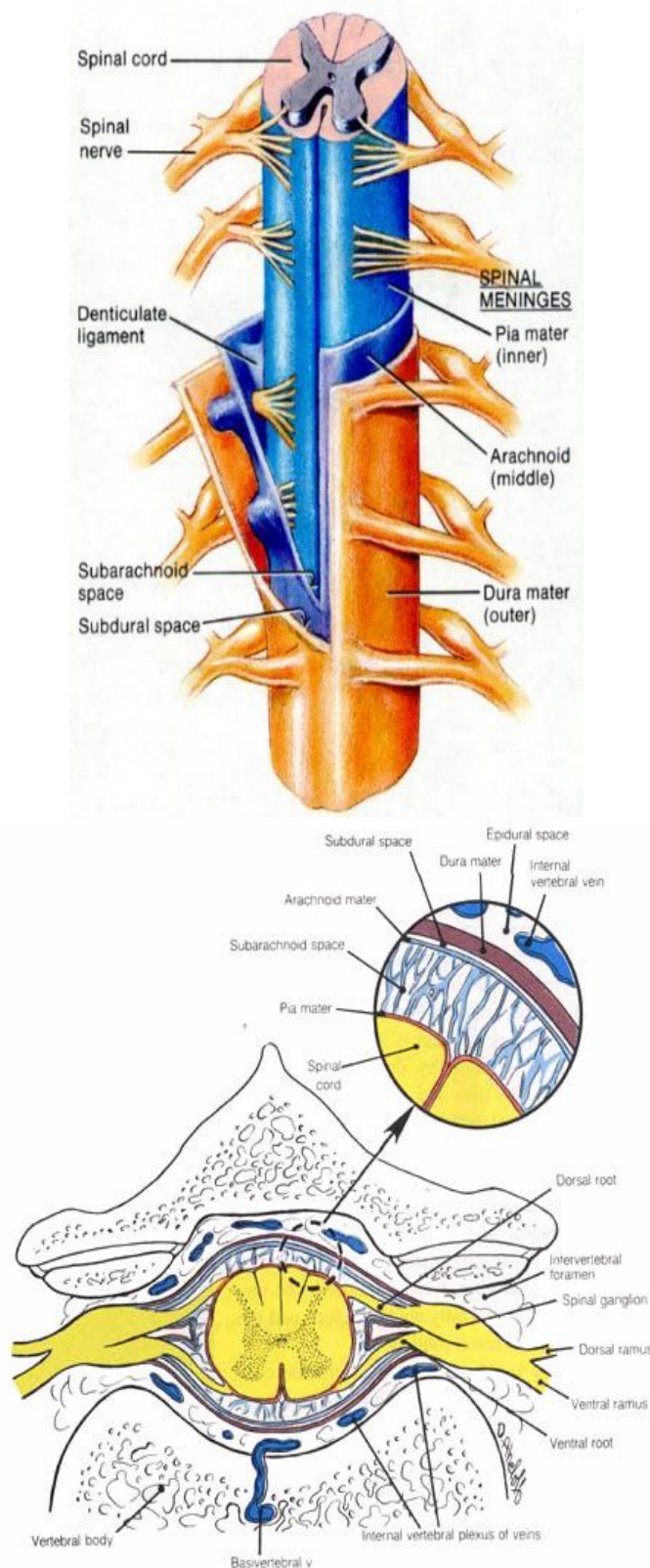


Figura 1.6 e 1.7 Visione in longitudinale ed in trasversale delle meningi

La *dura madre*, è una robusta lamina nel canale vertebrale che si colloca in posizione intermedia tra il midollo e la parete interna del canale (Pelagalli & Botte, 1999). La dura madre spinale è separata dal periostio che riveste il canale vertebrale (endorachide) da uno *spazio epidurale*, che contiene tessuto adiposo ed è percorso da robusti seni venosi. A livello lombosacrale e tra l'ultima vertebra sacrale e la prima coccigea, lo spazio epidurale è più ampio, è infatti il sito di inoculazione di anestetici per l'anestesia epidurale. La dura madre spinale termina caudalmente a fondo cieco e si continua con il filo terminale della dura madre. Questo fascio di fibre va a fondersi dorsalmente con i corpi vertebrali delle vertebre coccigee. La dura madre spinale, inoltre, accompagna i nervi spinali formando una guaina che si estende fino ai fori intervertebrali (König & Liebich, 2006). Lo spazio contenuto tra la dura madre e la pia madre forma invece lo *spazio sotto durale* che accoglie l'*aracnoide*. L'*aracnoide*, aderisce infatti alla faccia interna della dura madre. L'*aracnoide* è costituita da tessuto connettivo ricco di fibre elastiche che prende contatto con la *pia madre*. Tra queste due membrane si estendono trabecole e setti, che danno origine ad un reticolo di spazi comunicanti, definito *spazio subaracnoideo*, dove circola *liquido cefalo-rachidiano*. Tra lo spazio atlanto-occipitale è presente un importante ampliamento ai fini diagnostici per il prelievo del liquor: qui è infatti presente la *cisterna cerebello-midollare*. Altri ampliamenti dello spazio sub-aracnoideo si hanno a livello dello spazio lombosacrale o tra l'osso sacro e la prima vertebra coccigea (König & Liebich, 2006). La *pia madre* è una delicata membrana connettivale, ricca di fibre elastiche e vasi sanguigni che penetrano successivamente nel tessuto nervoso. Da ciascun lato del midollo spinale, lungo una linea equidistante tra radici dorsali e ventrali, la pia madre invia lateralmente una serie di lamine connettivali dentellate, i *legamenti dentati o denticolati*, che raggiungono la dura madre. Questi legamenti mantengono in posizione il midollo spinale bagnato da liquor.

Caudalmente la pia madre si continua oltre il termine del midollo spinale tramite il filo terminale (Pelagalli & Botte, 1999).

1.5 ANATOMIA DEL MIDOLLO SPINALE

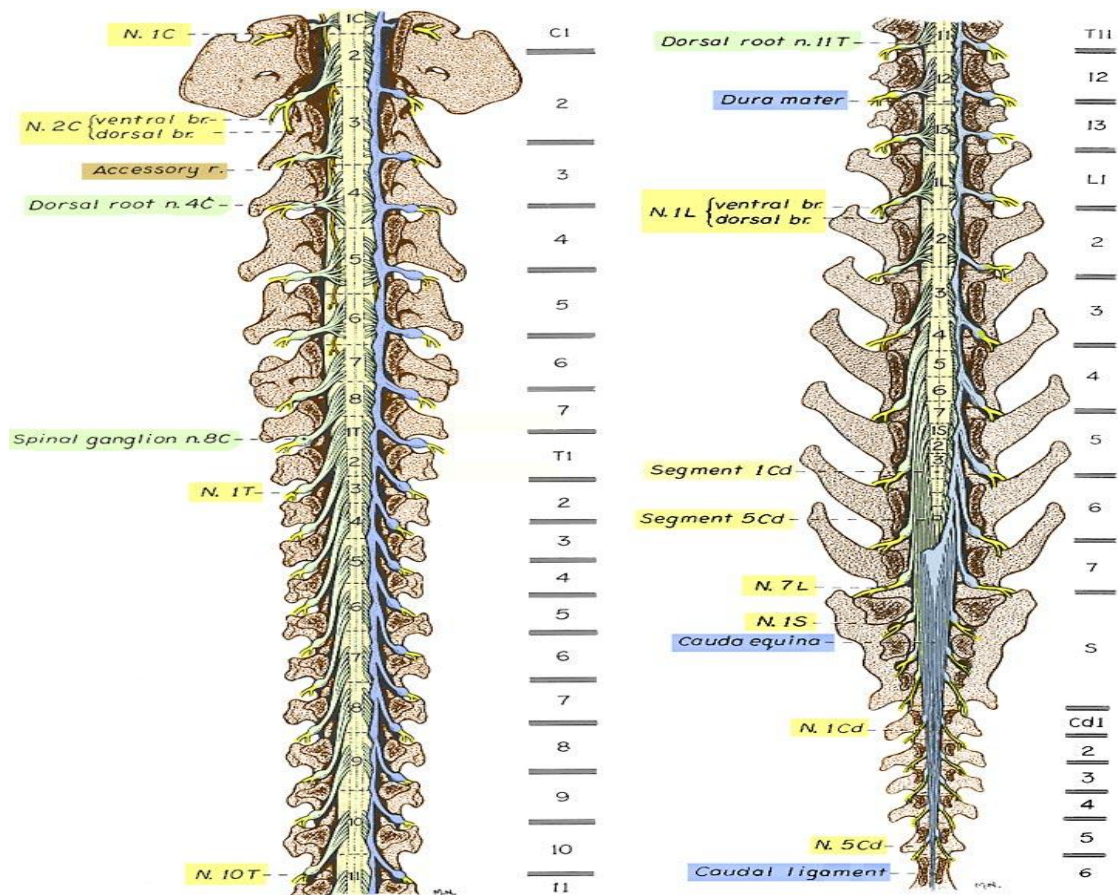


Figura 1.8 : rappresentazione del midollo spinale nella colonna vertebrale

Il sistema nervoso centrale è costituito dall'encefalo e dal *midollo spinale*. Il midollo spinale (*medulla spinalis*) è un cordone cilindrico di colore biancastro, avvolto da rivestimenti sovrapposti a formare più strati (König & Liebich, 2006). Il midollo spinale, che continua il *midollo allungato* dal forame occipitale, è racchiuso all'interno del canale vertebrale, da dove partono le radici dorsali e ventrali appartenenti al sistema nervoso periferico. Tramite le radici ed i nervi spinali, il midollo innerva il collo, il tronco, la coda, gli arti e la parte caudale e dorsale che circonda la testa.

Ogni nervo spinale fornisce l'innervazione ad un territorio del corpo derivato da un somite. A causa della modalità di sviluppo delle vertebre esso esce dal canale vertebrale attraverso il foro intervertebrale corrispondente. Per convenzione porta l'aggettivo ed il numero della vertebra che lo precede ed il segmento di midollo spinale, che dà attacco al paio di nervi di cui fa parte, condivide questa denominazione. Le radici dorsali trasmettono l'input sensorio (afferente) al midollo spinale, mentre le radici ventrali inviano l'output motorio (efferente) dal midollo spinale ai muscoli ed alle ghiandole (Evans & de Lahunta, 2013). Alla nascita, il midollo spinale si estende attraverso il canale vertebrale caudalmente oltre il sacro. Durante la crescita, il midollo spinale si riduce all'interno del canale vertebrale. Nei cani di taglia grande, il midollo spinale termina circa 1 cm caudalmente alla quinta vertebra lombare, mentre nei cani di taglia piccola termina a livello della giunzione lombosacrale. Lo spazio sub aracnoideo si estende approssimativamente 2 cm oltre la terminazione del midollo spinale (Valverde, 2008). In corrispondenza della zona di transizione dal tratto cervicale a quello toracico e nella porzione lombare, si descrive un ispessimento fusiforme, chiamato intumescenza rispettivamente cervicale e lombare. L'ispessimento è dovuto al fatto che in tale sede si dipartono i nervi diretti agli arti. In corrispondenza dell'estremità caudale il midollo si assottiglia per formare il cono midollare che termina con un sottile fascio (*filo terminale*). A partire dal cono midollare il canale vertebrale ospita soltanto una massa densa di radici di nervi spinali che si portano in direzione caudale e che, a causa della loro somiglianza con la coda di cavallo vengono indicati come *cauda equina*. Sul piano mediano il midollo spinale viene suddiviso in due metà simmetriche da un solco longitudinale dorsale (*solco mediano dorsale*) e da una *fessura mediana ventrale*, collocata sul versante ventrale. Su entrambi i lati del midollo spinale penetrano dorso-lateralmente ed emergono ventro-lateralmente le radici dei nervi spinali (radici dorsale e radici ventrali). Ad altezza del foro intervertebrale ogni radice dorsale si congiunge con la rispettiva radice

ventrale per costituire un nervo spinale. Nelle radici dorsali sono collocati i gangli spinali, che ospitano le cellule radicolari sensitive. La radice dorsale del primo nervo cervicale è privo di ganglio spinale oppure se possiede uno rudimentale. Ogni coppia di nervi spinali provvede all'innervazione di un segmento corporeo. Il midollo spinale non è segmentato e l'apparente segmentazione è dovuta esclusivamente al raggruppamento delle fibre nervose in fasci ad altezza dei forami intervertebrali. In base ai vari tratti del rachide, il midollo spinale viene suddiviso nelle seguenti porzioni:

- Midollo cervicale
- Midollo toracico
- Midollo lombare
- Midollo sacrale
- Midollo coccigeo

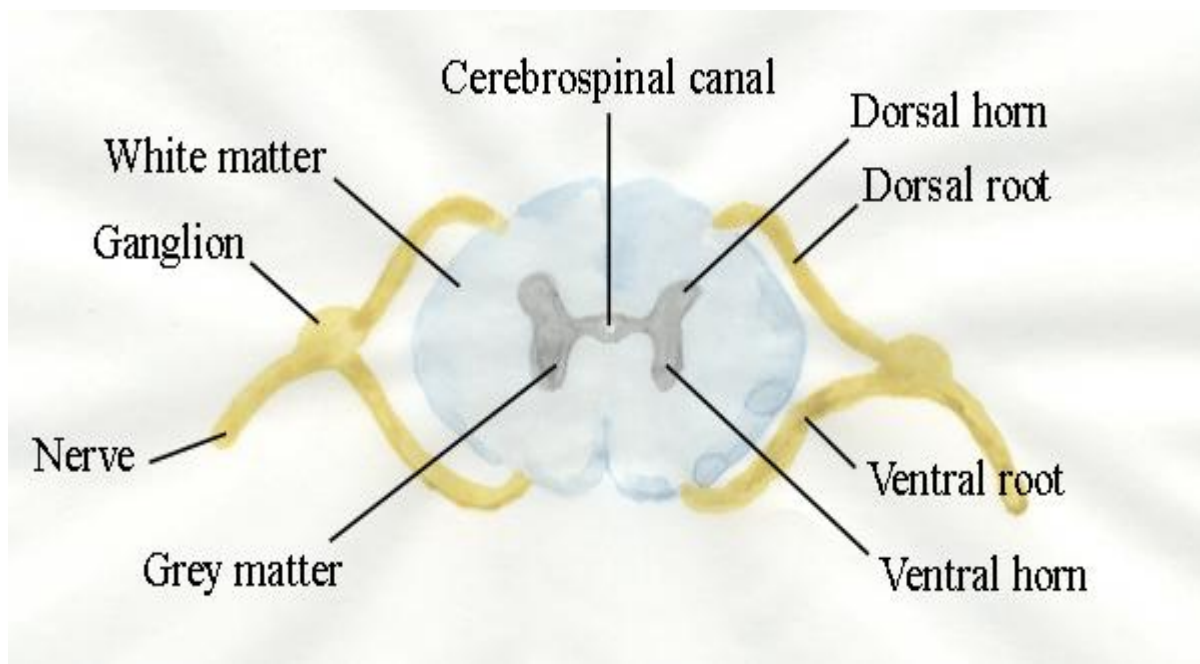


Figura 1.9: rappresentazione dell'organizzazione del midollo spinale in sezione trasversale.

In sezione trasversale nel midollo spinale si riconosce la *sostanza grigia* interna, che ospita al suo interno il *canale centrale* o *canale ependimale*. Questo canale allungato decorre al centro del midollo spinale e rappresenta la continuazione caudale degli spazi interni dell'encefalo (ventricoli). Il

canale centrale è rivestito da cellule gliali particolarmente differenziate, le cosiddette cellule ependimali e contiene *liquido cerebrospinale*. La sostanza grigia del midollo spinale presenta una forma ad H o a farfalla. Questa forma caratteristica è riconducibile ad una coppia speculare di *corna dorsali* poco sviluppate ed ad una coppia speculare di *corna ventrali* di regola più sviluppate. Le corna dorsale e ventrale di ogni lato sono reciprocamente collegate da una porzione intermedia laterale o, nel tratto toracolombare, da un corno laterale. Nel tratto cervicale si osserva inoltre una formazione reticolare costituita da cellule nervose disperse. La sostanza grigia del midollo spinale contiene numerose aree nucleari. Tridimensionalmente, le corna dorsali, ventrali e laterali formano fasci disposti in colonne, che vengono denominate in base alla loro collocazione. Si distinguono infatti le seguenti colonne:

- Colonna dorsale (corno dorsale)
- Colonna laterale (corno laterale)
- Colonna ventrale (corno ventrale)

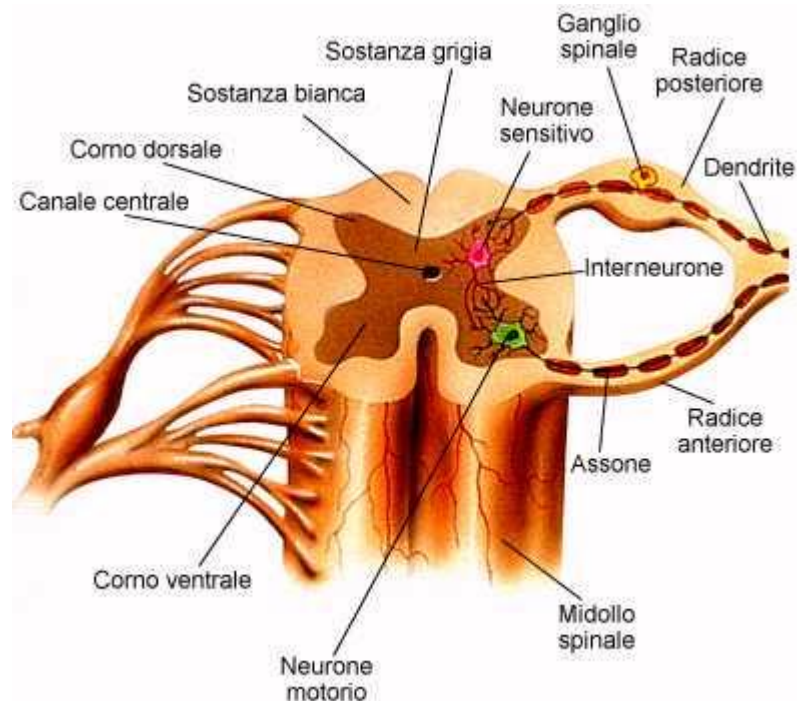


Figura 1.10: rappresentazione del midollo spinale

Nella colonna grigia dorsale si trovano soprattutto neuroni afferenti somatici e viscerali, che si raggruppano per formare dei nuclei, tra cui ad esempio il nucleo proprio del corno dorsale. Nella porzione toracolombare del corno laterale sono localizzati i neuroni coinvolti nelle funzioni viscerali. Nella porzione intermedia si trovano le regioni nucleari del nucleo simpatico (nucleo intermedio laterale). Nella porzione sacrale del corno laterale si trova il nucleo parasimpatico (nucleo intermedio mediale), che stabilisce rapporti con il corno ventrale. La colonna grigia ventrale contiene in prevalenza i neuroni coinvolti nelle funzioni somatomotorie consentite dalla presenza del nucleo motorio.

Esternamente alla sostanza grigia si trova invece la *sostanza bianca*, contenente prevalentemente fibre nervose mieliniche ascendenti e discendenti. Nel midollo spinale le guaine mieliniche di queste fibre nervose vengono formate da cellule gliali dell'oligodendroglia, che nel loro insieme forniscono l'aspetto bianco a questa porzione del midollo spinale. La sostanza bianca viene suddivisa in fasci che si distinguono sia per la loro localizzazione sia per la loro funzione. Si distinguono i *fasci principali (funicoli)*, riconoscibili macroscopicamente, e *fasci secondari (fascicoli)*, visibili microscopicamente. Nelle diverse specie animali questi comprendono varie vie nervose (tratti) che possono essere studiate anche da un punto di vista neurofisiologico, i fasci principali si dividono in:

- Funicolo dorsale
- Funicolo laterale
- Funicolo ventrale

Il funicolo dorsale, viene delimitato dal solco mediano dorsale, che si continua con un setto gliale fino alla sostanza grigia e dalla linea di origine delle radici dorsali dei nervi spinali. Il funicolo laterale è collocato tra le radici dorsali e quelle ventrali dei nervi spinali. Il funicolo ventrale è situato tra le radici ventrali dei nervi spinali e la fessura mediana ventrale. Ventralmente tra le due metà del midollo spinale è collocata la *commessura bianca*. Nel funicolo dorsale decorrono in prevalenza vie ascendenti, che

trasmettono all'encefalo gli impulsi relativi alla sensibilità superficiale e profonda. I funicoli ventrale e laterale comprendono invece sia vie ascendenti (sensitive) che discendenti (motorie). Le vie ascendenti e discendenti del midollo spinale non possono essere distinte né macroscopicamente né microscopicamente e la loro localizzazione è stata determinata sulla base di particolari casi clinici e grazie alla sperimentazione animale. Nel funicolo dorsale decorrono soltanto vie sensitive ascendenti, mentre nei funicoli laterale e ventrale si trovano vie motorie sia ascendenti che discendenti.

Tutte le porzioni del midollo spinale vengono vascolarizzate da una fitta rete capillare. Esternamente il midollo è rivestito dalle meningi, di natura connettivale. Tra la parete ossea del canale vertebrale e le meningi si trova tessuto connettivo ricco di grassi e vene di calibro maggiore. Il tessuto connettivo ed il liquido cerebrospinale proteggono il midollo spinale dalle sollecitazioni meccaniche che si originano durante i movimenti del rachide (König & Liebich, 2006).

Vascolarizzazione del midollo spinale

Nel midollo spinale, la vascolarizzazione arteriosa è formata da una serie di vasi vertebromidollari o spinali che sono rami delle arterie vertebrale, intercostali dorsali, lombari e sacrali. Penetrati nel canale vertebrale lungo il nervo spinale, questi vasi attraversano la dura madre e si risolvono nelle arterie radicolari, dorsale e ventrale, le quali decorrono lungo le rispettive radici del nervo spinale. Ciascuna arteria radicolare, in prossimità del midollo, si divide nei rami craniale e caudale che si anastomizzano con quelli contigui (Pelagalli & Botte, 1999). Si formano così, tre arterie che percorrono il midollo lungo tutta la sua lunghezza. Queste arterie sono:

1. l'arteria spinale ventrale (la più grande) che segue la superficie del margine ventrale del midollo ed irrorla la sua materia grigia e bianca.
2. due arterie spinali dorso laterali pari, che scorrono vicine al solco dal quale originano le radici dorsali dei nervi spinali.

Questi vasi danno poi origine a reti da cui partono rami profondi per la sostanza grigia (arterie centrali) e brevi per la sostanza bianca (arterie periferiche). La rete venosa è nel complesso satellite di quella arteriosa. Sono inoltre presenti plessi venosi vertebrali che consistono in canali pari che percorrono per l'intera lunghezza della colonna vertebrale, ventralmente al midollo spinale. Questi canali drenano il sangue dalle vertebre, dalla muscolatura adiacente e dalle strutture all'interno del canale vertebrale (Campoy, 2004).

1.6 IL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

Il sistema nervoso autonomo o vegetativo costituisce una struttura complessa, collegato con il sistema nervoso centrale attraverso i nervi cranici e quelli spinali. Il sistema nervoso autonomo è formato da un elevato numero di nervi estremamente sottili, da plessi nervosi e da gangli piccoli o piccolissimi, le cui funzioni risiedono prevalentemente nel controllo nervoso dei vari organi. Il sistema nervoso vegetativo provvede inoltre alla cooperazione funzionale dell'intero sistema. In questo contesto, questa divisione del sistema nervoso provvede ad esempio al controllo della respirazione, della secrezione e delle funzioni riproduttive. L'azione del sistema nervoso vegetativo si svolge in massima parte senza coinvolgere la coscienza ed è prevalentemente indipendente e dunque autonomo. Questa azione autonoma viene limitata dalle interazioni reciproche con il sistema nervoso animale. Al sistema nervoso vegetativo sono affidati soprattutto l'innervazione autonoma della muscolatura liscia degli organi e dei vasi e il controllo delle ghiandole esocrine ed endocrine (König & Liebich, 2006).

Le componenti più importanti del sistema nervoso autonomo sono le fibre nervose centrifughe (sezione efferente) in quanto assicurano una possibilità di controllo motorio alle strutture viscerali. In tali branche efferenti si riconoscono neuroni pregangliari e neuroni postgangliari. Le fibre nervose pregangliari possiedono un'evidente guaina mielinica ed appaiono bianche

(König & Liebich, 2006). Il corpo cellulare di un neurone pregangliare è localizzato nel contesto del sistema nervoso centrale, mentre la sinapsi giunzionale di un assone pregangliare con il corpo cellulare del neurone postgangliare si trova al di fuori del SNC in una struttura definita ganglio del SNA. L'assone di una di queste cellule si dirige perifericamente e va ad innervare un organo effettore o una sottostruttura organica. La giunzione fra terminale assonico postgangliare e cellula effettrice viene definita giunzione o sinapsi neuro-effettoriale (Adams, 1999). Le fibre postsinaptiche postgangliari, sono avvolte soltanto da una sottile guaina mielinica e risultano grigie. Nel sistema nervoso vegetativo si distingue una porzione simpatica (sistema simpatico) ed una porzione parasimpatica (sistema parasimpatico).

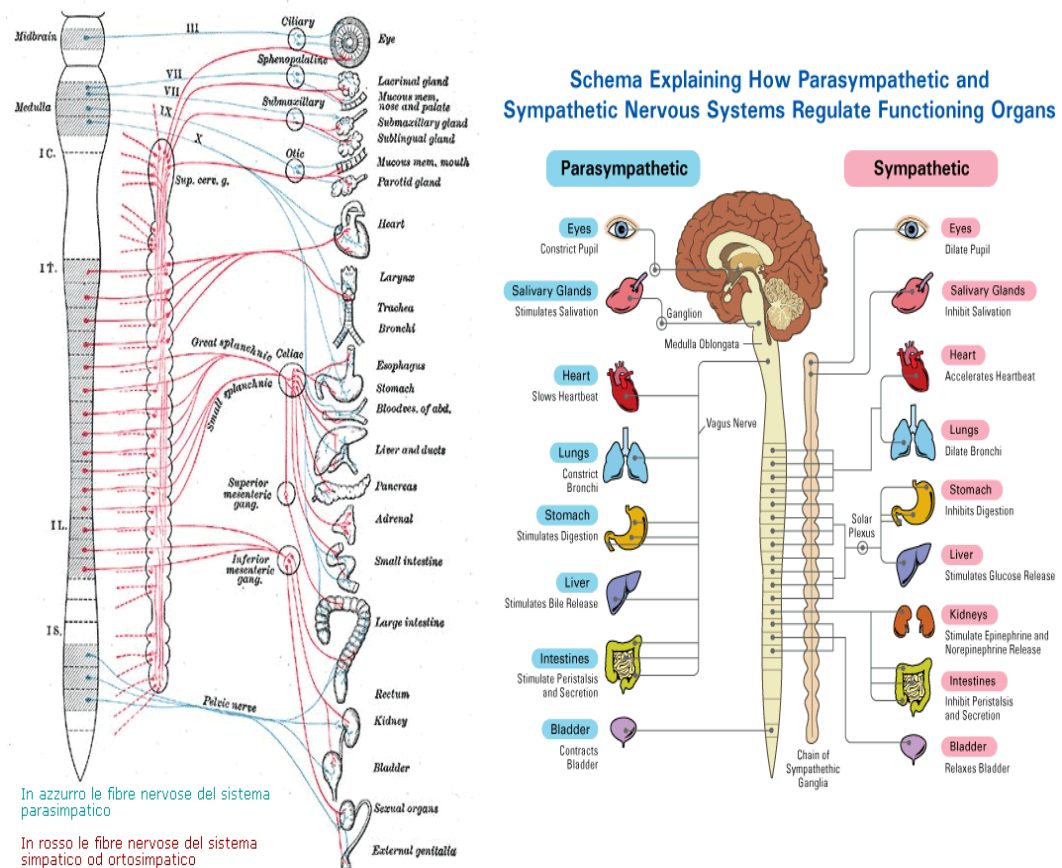


Figura 1.11: rappresentazione schematica del sistema simpatico e parasimpatico

Le aree nucleari di entrambe le divisioni sono collocate esclusivamente nel sistema nervoso centrale. Per quanto riguarda il parasimpatico, queste aree si trovano nel tronco cerebrale e nel midollo sacrale, mentre quelle relative al simpatico sono localizzate nel tratto toraco-lombare del midollo spinale. Il simpatico ed il parasimpatico agiscono sempre contemporaneamente, sebbene a seconda dello stato funzionale dell'organo una delle due divisioni prenda il sopravvento rispetto all'altra. I due sistemi si distinguono per quanto riguarda il neurotrasmettitore. L'adrenalina e la noradrenalina sono i neurotrasmettitori del simpatico, mentre l'acetilcolina è il neurotrasmettitore del parasimpatico. In generale il simpatico provvede alle funzioni che richiedono un maggiore consumo energetico e che incrementano l'attività corporee, mentre il parasimpatico favorisce la rigenerazione delle riserve energetiche (König & Liebich, 2006).

Sistema simpatico

Il sistema simpatico periferico è composto da fibre pregangliari mieliniche, provenienti dal midollo spinale toraco-lombare, dai gangli vegetativi simpatici e dalle fibre postgangliari destinate ai visceri. Queste ultime si distinguono dalle fibre pregangliari per il loro colore grigiastro dovuto allo scarso rivestimento mielinico. Una componente prominente del simpatico periferico è il tronco simpatico, un lungo tratto nervoso formato da due cordoni paralleli che si estendono dalla base del coccige, inferiormente ai corpi delle vertebre. Questo tronco è composto dai gangli paravertebrali e dalle fibre nervose che li connettono. Ciascuna catena del tronco simpatico è collegata ai nervi spinali mediante i rami comunicanti bianchi e grigi. Dalle catene del simpatico originano, inoltre, numerosi rami periferici, i quali si accompagnano, in genere, ai vasi sanguigni che avvolgono con rami e plessi perivascolari, anche se alcuni acquistano netta individualità, essendo destinati ai singoli visceri (*nervi viscerali*). Non tutti i gangli del simpatico sono compresi nel tronco simpatico; molti sono in rapporto con la

superficie ventrale dell'aorta (*gangli preaortici*), con i plessi perivascolari (gangli prevertebrali) e, talora, sono accolti nella compagine degli organi bersaglio (*gangli terminali*). In rapporto alla posizione del ganglio in cui sono destinate, le fibre pregangliari hanno lunghezza varia: alcune sono brevi in quanto si esauriscono nei gangli paravertebrali; altre, più lunghe, raggiungono gangli disposti più cranialmente o più caudalmente rispetto al punto della loro emergenza dal nervo spinale. Un certo numero di fibre si porta ai gangli prevertebrali o a cellule gangliari periferiche. Parallelamente, anche le fibre postgangliari hanno comportamento diverso. Le più lunghe emergono dai gangli paravertebrali, le più brevi derivano dai neuroni dei gangli periferici. Le fibre lunghe tornano in parte nel nervo spinale attraverso il nervo comunicante grigio per raggiungere i loro organi bersaglio (Pelagalli & Botte, 1999). Nel tronco simpatico, si descrivono i seguenti segmenti:

1. porzione cefalica e porzione cervicale
2. porzione toracica
3. porzione addominale
4. porzione sacro-coccigea

La *porzione cefalica e quella cervicale* del tronco simpatico formano la continuazione craniale della porzione toracica e non stabiliscono contatti con la colonna vertebrale. Nella regione cervicale il simpatico si accosta al vago in modo tale da formare il tronco vago simpatico. Questo poggia dorsalmente sull'arteria carotide comune all'interno della cosiddetta guaina carotidea. La porzione cervicale inizia in corrispondenza del ganglio cervicotoracico, o ganglio stellato. Questa struttura a forma di stella si collega attraverso l'ansa succlavia con il ganglio cervicale medio, collocato cranio-ventralmente al primo. Dal ganglio cervicale medio la porzione cervicale del tronco simpatico si porta in direzione craniale. In corrispondenza della base del collo esso non è ancora collegato con il nervo vago. Fino all'atlante entrambe le strutture sono avvolte dalla guaina

carotidea. In corrispondenza della zona di transizione, tra la porzione cervicale e la porzione cefalica, il simpatico si separa nuovamente dal nervo vago che va a terminare nel grande ganglio cervicale craniale. Questo ganglio, che è responsabile dell'innervazione simpatica dell'intera testa, emana fibre postgangliari che decorrono insieme agli ultimi quattro nervi cranici ed alla tunica avventizia di tutte le arterie encefaliche. Dall'apice craniale del ganglio cervicale craniale, l'ampio nervo carotideo interno penetra nella cavità cranica unitamente all'arteria carotide interna, che si porta anch'essa lungo il diverticolo della tuba uditiva in direzione del foro lacero. Il nervo carotideo interno innerva i vasi sanguigni della cavità cranica ed invia fibre al nervo trigemino e ad altri nervi cranici. Tutte le fibre che emergono dal ganglio cervicale craniale sono di tipo postgangliare. Il ganglio cervicale medio si collega con due fasci dell'ansa succlavia al ganglio cervicotoracico o stellato; il ganglio cervicale medio invia rami soprattutto al plesso cardiaco. Il ganglio cervicotoracico o ganglio stellato è situato medialmente alla prima costa. Esso rappresenta da una parte l'estremità craniale della porzione toracica del tronco simpatico e dall'altra l'estremità caudale (o la porzione iniziale) della porzione cefalica e cervicale del tronco simpatico. Il nome ganglio cervicotoracico indica che esso nasce dalla fusione del ganglio cervicale caudale con uno o più gangli toracici. Si descrivono i seguenti rami del ganglio stellato:

- rami comunicanti con i primi due nervi toracici (nervi segmentali toracici);
- nervo vertebrale, che decorre attraverso il canale trasversario insieme all'arteria ed alla vena vertebrale ed invia fibre simpatiche ai nervi cervicali;
- uno (o più) nervi cardiaci cervicali, che si irradiano nel plesso cardiaco;
- rami perivascolari che seguono l'arteria succlavia;
- la continuazione caudale del tronco simpatico (porzione toracica).

La *porzione toracica* del tronco simpatico è formata da una serie di gangli vertebrali, il cui numero corrisponde all'incirca a quello delle vertebre toraciche. I primi gangli si fondono con il ganglio cervicale caudale per formare il ganglio stellato. I gangli posti più caudalmente, inviano rami al plesso cardiaco, al plesso esofageo, ed al plesso tracheale. Partendo all'incirca dal sesto ganglio vertebrale, fibre pregangliari si portano al nervo grande splancnico. Dirigendosi caudalmente, questo nervo viscerale diventa progressivamente più robusto, decorrendo in direzione del diaframma parallelamente al tronco simpatico e penetrando nella cavità addominale tra il corrispondente pilastro diaframmatico ed il muscolo piccolo psoas. Similmente, gli ultimi due o tre gangli vertebrali toracici inviano rami che si uniscono per formare il nervo piccolo splancnico e raggiungono quindi la cavità addominale insieme al nervo grande splancnico. I due nervi splancnici raggiungono su ogni lato il ganglio celiaco ed il ganglio mesenterico craniale in prossimità dell'arteria celiaca e dell'arteria mesenterica craniale. Questi due gangli sono strutture pari, che possono tuttavia anche unirsi tra loro in vario grado.

La *porzione addominale* del tronco simpatico si accosta alle vertebre lombari. I nervi splancnici lombari si portano dai rispettivi gangli al plesso celiaco ed al plesso mesenterico craniale. Intorno ai gangli prevertebrali, collocati in corrispondenza dell'arteria celiaca e dell'arteria mesenterica craniale, si osservano numerose fibre vegetative, che costituiscono complessivamente il plesso soleare. Sotto forma di plessi periarteriosi essi riforniscono tutti i plessi vegetativi della cavità addominale che prendono il nome dagli organi innervati (ad esempio plesso enterico, plesso epatico). Così come per l'arteria mesenterica craniale, anche in corrispondenza dell'arteria mesenterica caudale si trova un ganglio simpatico prevertebrale. Questo ganglio mesenterico caudale è impari, poiché di regola i due gangli controlaterali si uniscono in un'unica struttura. I gangli situati in corrispondenza dei rami viscerali dell'aorta addominale prendono

il nome di gangli prevertebrali. Questi non si collegano solo reciprocamente attraverso il tronco simpatico ed i nervi splancnici, ma anche tramite il plesso aortico addominale situato a livello dell'aorta. Nei plessi nervosi collocati ai gangli prevertebrali si irradiano inoltre fibre parasimpatiche del nervo vago.

La porzione *sacrale e coccigea (sacro-coccigea)* del tronco simpatico costituisce la continuazione della porzione addominale e decorre lungo le vertebre sacrali e coccigee. I gangli sacrali emettono nervi splancnici pelvici che si portano al plesso pelvico collocato in sede rettosierosa. Tale plesso viene inoltre raggiunto dai nervi ipogastrici, due fasci nervosi che si portano dal ganglio mesenterico caudale in direzione rettosierosa verso la cavità pelvica. Il plesso pelvino viene inoltre raggiunto da fibre parasimpatiche (nervi pelvici) (König & Liebich, 2006).

Sistema parasimpatico

Anche il sistema parasimpatico possiede cellule radicolari nel sistema nervoso centrale. Un elevato numero di tali cellule è incorporato nel tronco cerebrale, dove forma nuclei collocati in prossimità dei nuclei dei nervi cranici, e nella porzione sacrale del midollo spinale. Grazie a tale disposizione, la divisione viene indicata come parasimpatico cranio-sacrale. Si descrivono i seguenti nuclei parasimpatici adiacenti ai nuclei dei nervi cranici:

- nucleo parasimpatico dei nervi oculomotori (III);
- nucleo parasimpatico dei nervi facciali (VII)
- nucleo parasimpatico dei nervi glossofaringei (IX)
- nucleo parasimpatico dei nervi vaghi (X).

Le fibre parasimpatiche del nucleo oculomotore instaurano sinapsi nel ganglio ciliare ed innervano il muscolo ciliare ed il muscolo sfintere della pupilla. Le componenti parasimpatiche del nervo facciale decorrono

insieme alla corda del timpano al nervo linguale e con il nervo grande petroso al nervo mascellare. Le sinapsi si stabiliscono nel ganglio mandibolare e nel ganglio pterigopalatino. Le prime innervano la ghiandola sottomandibolare e la ghiandola sottolinguale, quelle del ganglio pterigopalatino la ghiandola lacrimale, le ghiandole nasali e quelle palatine. La componente parasimpatica del nervo glossofaringeo si dirige insieme al nervo piccolo petroso al ganglio ottico, che si accosta al nervo mandibolare. Le fibre postgangliari innervano le ghiandole buccali e la ghiandola parotide. Il più grande nucleo parasimpatico, quello del nervo vago, invia gli assoni attraverso il X nervo encefalico agli organi della cavità toracica e di quella addominale. Tali fibre si mescolano con fibre simpatiche. Le sinapsi si instaurano nei gangli intramurali dei rispettivi organi. Le cellule radicolari della porzione sacrale del parasimpatico sono collocate nella colonna laterale del tratto sacrale del midollo spinale. I loro assoni escono dal canale vertebrale soprattutto con il nervo pudendo e prendono il nome di nervi pelvici. Tali nervi innervano tutti gli organi della cavità pelvica e formano plessi che prendono il nome del rispettivo organo (König & Liebich, 2006).

Sistema intramurale

Il sistema intramurale (o sistema metasimpatico) comprende la quasi totalità dei plessi nervosi e dei gangli collocati nella parete degli organi. Tali plessi e gangli assicurano agli organi una certa autonomia funzionale. Negli organi cavi il sistema intramurale comprende i seguenti tre reticoli posti in strati sovrapposti:

1. plesso nervoso sottosieroso;
2. plesso nervoso mio enterico (plesso di Auerbach);
3. plesso nervoso sottomucoso (plesso di Meissner).

Questi reticoli nervosi si collegano reciprocamente tra loro sia orizzontalmente che verticalmente. Il sistema intramurale comprende anche strutture nervose collegate agli organi parenchimatosi (König & Liebich, 2006).

Capitolo 2

Anestesia Epidurale

2.1 INTRODUZIONE

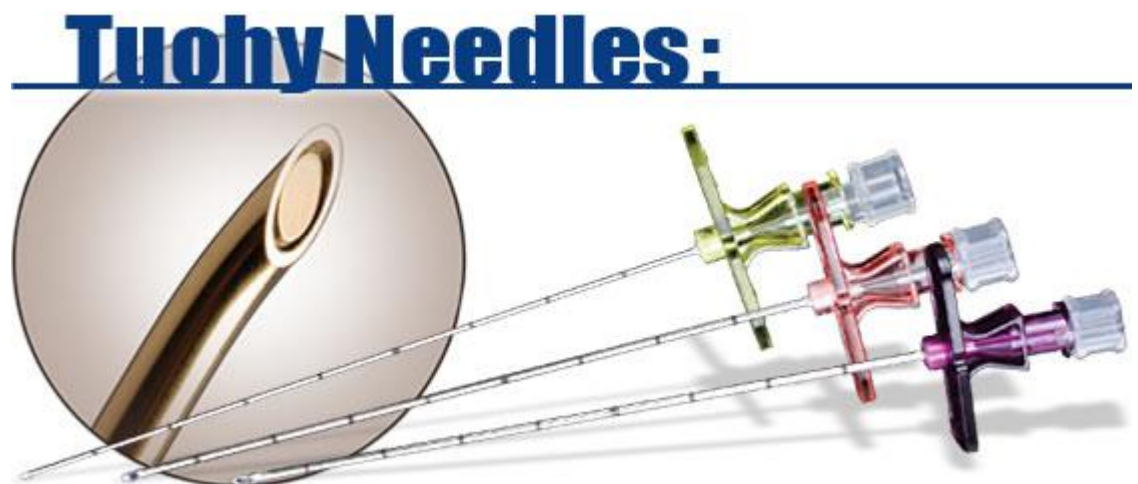
L'anestesia epidurale consiste nella somministrazione di farmaci nello spazio epidurale, ovvero lo spazio compreso tra la dura madre ed il canale vertebrale. L'anestesia peridurale è una tecnica utilizzata da molto tempo in medicina veterinaria, prima negli animali da reddito poi in quelli d'affezione (Bufalari & Lachin, 2012). La deposizione di anestetici a livello epidurale consente di produrre un'analgesia che interessa le regioni del corpo in cui i nervi somatici afferiscono alla parte del midollo spinale interessata all'effetto del farmaco (Corletto, 2004). L'anestesia epidurale provoca minimi effetti collaterali, riducendo la somministrazione di farmaci per via sistemica ed è una tecnica analgesica utile per alleviare il dolore nei pazienti (Jones, 2001). A seconda del farmaco anestetico impiegato, infatti, l'anestesia epidurale interferisce in misura inferiore dell'anestesia generale sul metabolismo, sulla funzione respiratoria e cardiocircolatoria con evidenti vantaggi quali: abolizione distrettuale del tono simpatico, riduzione, senza abolizione delle risposte endocrine allo stress chirurgico, possibilità di prolungare l'analgesia nel periodo postoperatorio e maggiore precocità del recupero funzionale dopo l'intervento chirurgico (Bufalari et al, 1999).

2.2 TECNICA EPIDURALE

Materiali

È importante che l'anestesia epidurale, come qualsiasi altra tecnica locoregionale, venga eseguita con apposito materiale. Il kit necessario per una corretta esecuzione di un'epidurale è minimo. Questo consta di :

1. *ago di tuohy*: è un ago studiato appositamente per il blocco epidurale. Ha la caratteristica di possedere una punta non tagliente, per cui non va a lacerare il legamento flavum, contribuendo alla percezione della perdita di resistenza. Presenta inoltre una punta curva, in grado di diminuire il rischio di penetrazione della dura madre permettendo quindi di direzionare più facilmente il catetere epidurale. È un ago rigido, che consente quindi di essere direzionato con precisione. In veterinaria vengono utilizzati aghi da 22, 20 o 18 G (Bufalari & Lachin, 2012). La scelta dell'ago viene fatta in base alla mole del paziente, tenendo in considerazione la lunghezza e la grandezza dell'ago. Per esempio un ago di 2,5 cm di lunghezza di 22 G è consigliato per gatti e cani di piccola taglia; per cani di media taglia si usano aghi di 3,8 cm e 20 G; aghi da 18 G fino a 7,5 cm vengono invece utilizzati per cani di grossa taglia (Jones, 2001)



.Figura 2.1: aghi di tuohy

2. *siringa a bassa resistenza*: può essere in plastica o in vetro ed è caratterizzata da un bassissimo attrito dello stantuffo durante l'iniezione. Le siringhe in plastica sono consigliate per la loro leggerezza, quelle in vetro da 5 mL invece hanno il vantaggio di poter essere riutilizzate dopo sterilizzazione (Bufalari & Lachin, 2012).



Figura 2.2: siringa a bassa resistenza

3. *siringhe ed aghi*
4. *farmaci*
5. *guanti e teli per il drappeggio sterili*
6. *soluzioni per la disinfezione cutanea*

Tutti i materiali elencati per l'esecuzione dell'epidurale devono essere sterili.

Preparazione del paziente

Prima di iniziare la procedura dell'epidurale, è bene prendere alcune basilari ma fondamentali precauzioni. Importante fornire al paziente un

accesso venoso, e somministrargli fluidi ad una velocità di 10-20 ml/kg/h prima, durante e dopo l'epidurale per ridurre al minimo l'insorgenza di ipotensione (Campoy & Read, 2013). L'anestesia epidurale può essere effettuata con il paziente sveglio, sedato o in anestesia generale. La scelta dipenderà dalla familiarità con la procedura e dai vantaggi presenti per il paziente e per l'anestesista (Valverde, 2008). Generalmente, questa procedura viene comunque effettuata con il paziente sedato o anestetizzato (Robertson, 2005), infatti per assicurarci il corretto inserimento dell'ago è fondamentale che il paziente sia fermo. Movimenti del paziente potrebbero causare una fuoriuscita dell'ago, con conseguente errata somministrazione del farmaco fuori dallo spazio epidurale. Inoltre una lacerazione dei vasi sanguigni dello spazio epidurale, in particolare dei seni venosi sul fondo del canale spinale, potrebbe provocare la formazione di un'ematoma epidurale. Sulla base della natura della maggior parte dei piccoli animali, infatti, l'anestesia epidurale dovrebbe essere eseguita con il soggetto in profonda sedazione o in anestesia generale, a meno che il paziente non sia un soggetto estremamente tranquillo o particolarmente debilitato (Torske & Dyson, 2000). Durante l'esecuzione dell'epidurale è importante monitorare i seguenti parametri: frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pulsossimetria e pressione sanguigna.

Il posizionamento del paziente è un aspetto importante per l'esecuzione di questa procedura. Una posizione idonea aiuta a migliorare la qualità del blocco e a ridurre al minimo i rischi di complicazioni. L'approccio lombosacrale è tecnicamente facile da eseguire nei cani e nei gatti per lo spazio intervertebrale L7-S1 relativamente ampio (Valverde, 2008). L'animale viene posizionato o in decubito sternale o in decubito laterale, in base alle condizioni mediche del paziente ed alle preferenze dell'anestesista (Campoy & Read, 2013). In entrambi i casi è consigliabile estendere gli arti anteriori cranialmente, cercando di massimizzare la curvatura della colonna vertebrale. Tale manovra facilita il posizionamento dell'ago, aumentando la distanza tra i processi spinali dorsali a livello lombosacrale (Corletto,

2004). Gli arti posteriori, invece, in decubito laterale vengono tirati in avanti, mentre in decubito sternale sono posizionati in avanti lungo l'animale (Jones, 2001). Il decubito sternale permette una palpazione della colonna vertebrale generalmente più facile, specialmente negli animali obesi. Nel decubito laterale la colonna vertebrale può essere posizionata in maniera naturale o flessa. In caso di fratture femorali o pelviche è consigliabile usare il decubito controlaterale rispetto alla frattura. In alcuni casi può essere più difficoltoso palpare la linea mediana dorsale in pazienti sovrappeso posti in decubito laterale (Campoy & Read, 2013).

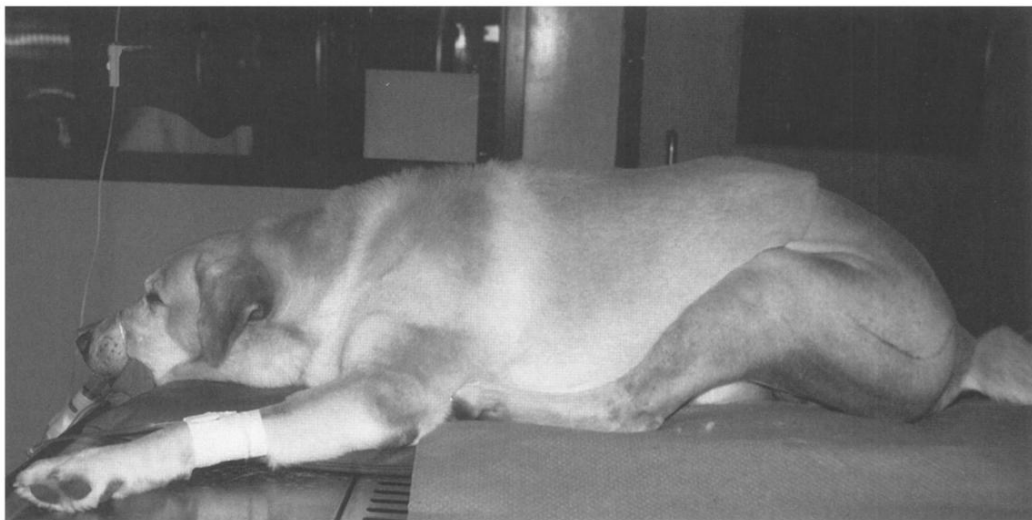


Figura 2.3A e 2.3B: posizionamento in decubito sternale (A) ed in decubito laterale (B).

Dopo il corretto posizionamento dell'animale si procede a tricotomia e preparazione della cute della zona lombosacrale in modo sterile.

La somministrazione di farmaci a livello epidurale avviene generalmente a livello lombosacrale. Nella maggior parte delle specie canine, a questo livello le uniche strutture presenti nel canale vertebrale sono la cauda equina, i seni venosi vertebrali ed il grasso epidurale. Nel cane, il midollo spinale vero e proprio si estende infatti fino a circa L5-L6, mentre, nel gatto e nelle razze di taglie piccola e nei cani giovani, può raggiungere le prime vertebre sacrali (Corletto, 2004).

Come punti di repere vengono considerati le ali dell'ileo, il processo spinale dorsale dell'ultima vertebra lombare ed il sacro.

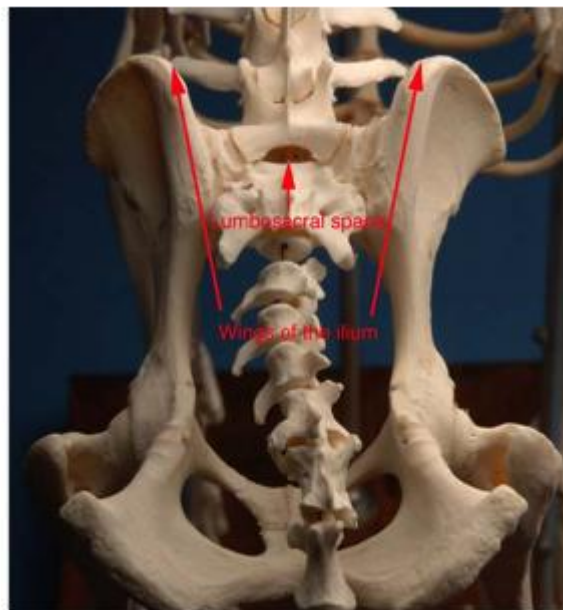


Figura 2.4 : punti di repere per lo spazio lombosacrale.

Il pollice ed il medio della mano sinistra (per i destri) sono usati per identificare le ali dell'ileo destra e sinistra, mentre l'indice, posizionato in direzione della coda del cane viene usato per trovare la depressione lombosacrale, formando quindi un triangolo con le altre due dita (fig. 2.5 A e 2.5 B) (Wetmore et al, 2000).

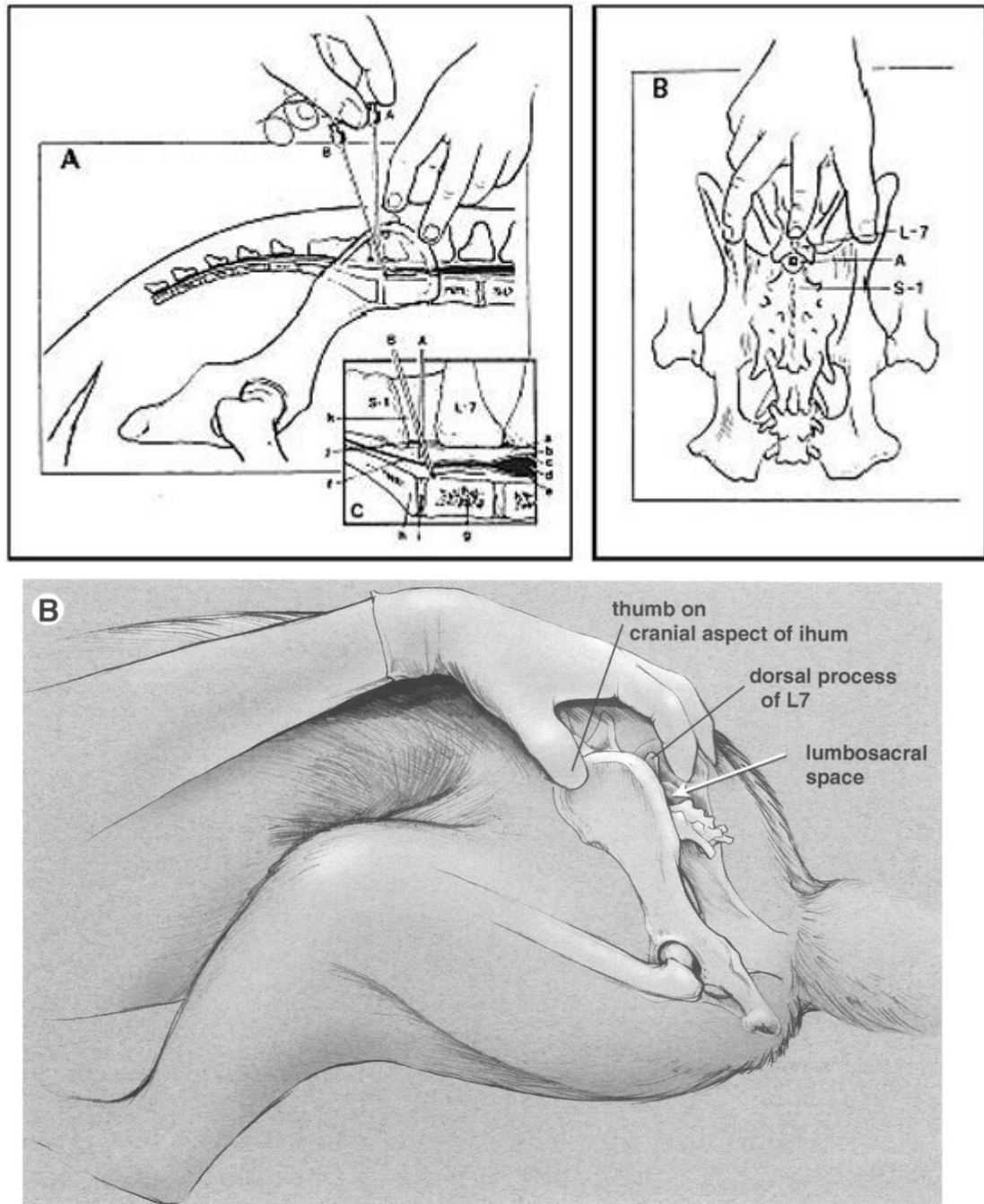


Figura 2.5 A e 2.5 B :posizionamento delle mani per la ricerca dei punti di repere.

Il sito di iniezione sarà subito caudalmente al processo spinoso della settima vertebra lombare, dove è presente una depressione, indicata dal dito indice (Robertson, 2005). La mano destra è pertanto libera per eseguire l'epidurale. Impugnando le alette dell'ago di tuohy con il pollice ed il medio della mano dominante, l'ago viene inserito all'altezza del dito indice

della mano opposta, indicante la depressione lombo-sacrale, perpendicolarmente alla colonna vertebrale, sul piano sagittale mediano.



Figura 2.6 :posizionamento delle mani dell'anestesista durante l'epidurale.

Importante che l'ago avanzi lentamente per permettere all'operatore di apprezzare i vari piani tissutali che l'ago via via oltrepassa. L'ago trapassa quindi la cute, il sottocute ed il legamento sopraspinoso ed interspinoso: all'attraversamento di questi legamenti sarà possibile percepire un tipico "pop", dando all'anestesista la sensazione di aver passato una struttura densa. Avanzando sempre lentamente, la struttura successiva che l'ago oltrepassa, è il legamento flavum: al suo attraversamento verrà percepito un nuovo e più distinto "pop" con la sensazione di perdita della resistenza. Una volta che il legamento flavum è stato penetrato, la punta dell'ago si trova nello spazio epidurale.

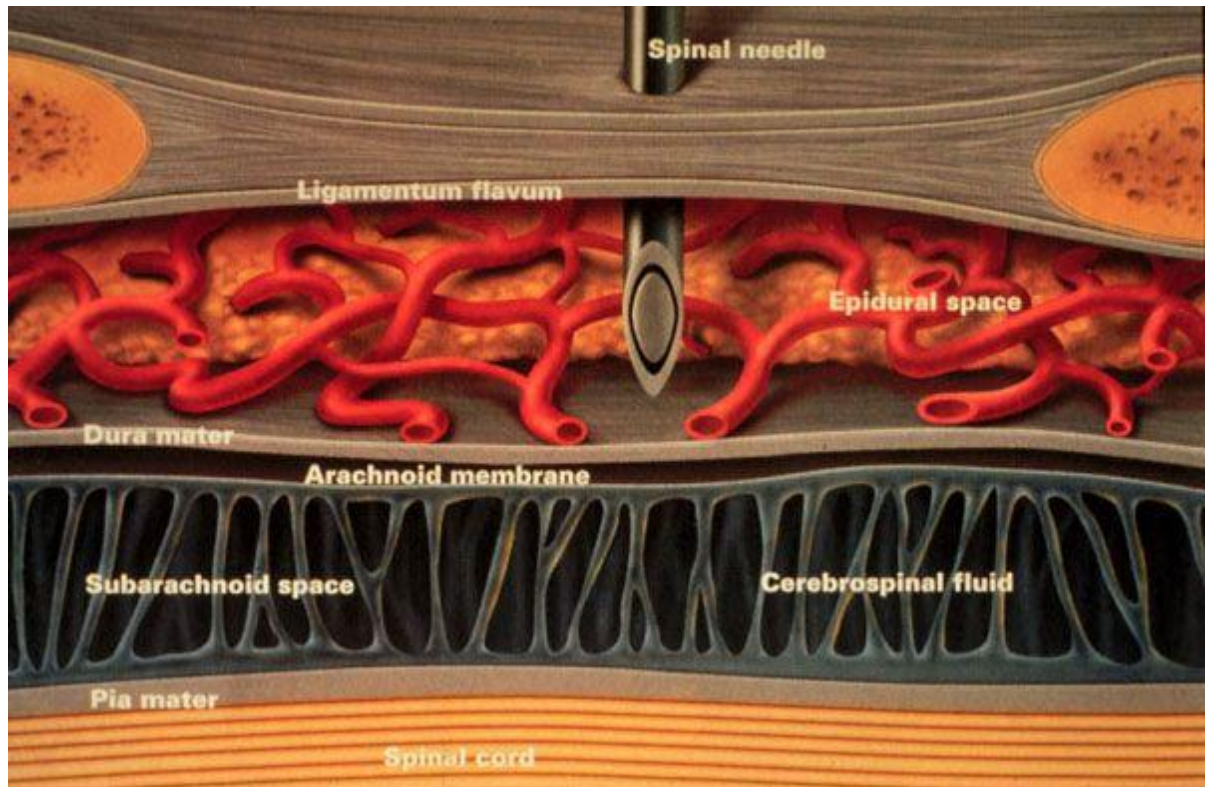


Figura 2.7: rappresentazione dell'ago di tuohy nello spazio epidurale.

A questo punto è possibile rimuovere con cautela il mandrino dell'ago (Robertson, 2005). Se durante qualcuna di queste manipolazioni l'ago viene a contatto con qualche struttura ossea, dovrebbe essere ritirato leggermente e ridiretto cranialmente o caudalmente a seconda della struttura toccata. Toccare le strutture ossee vertebrali può comunque essere d'aiuto per meglio identificare lo spazio intervertebrale. I movimenti dovranno comunque sempre essere lenti e delicati per ridurre al minimo il rischio di traumi tissutali (Campoy & Read, 2013). Una volta rimosso il mandrino si controlla che non vi sia fuoriuscita di sangue o di liquido cefalo rachidiano. In caso di presenza di sangue, è segno che l'ago ha penetrato uno dei seni venosi, per cui è necessario ritirare l'ago e ripetere l'operazione. Cani obesi ed anziani presentano generalmente vasi epidurali più sviluppati, per cui in questi cani si avrà un rischio maggiore di incontrare un seno venoso (Wetmore & Glowaski, 2000). In caso di fuoriuscita di liquido cefalorachidiano (chiaro e trasparente), l'ago si trova nello spazio sub aracnoideo. In questa situazione le soluzioni possibili sono due: la prima è

quella di ritirare l'ago e ripetere l'esecuzione, la seconda è quella di eseguire una spinale, diminuendo di almeno la metà la dose di farmaci calcolati per l'epidurale (Robertson, 2005). A questo punto, per verificare il corretto posizionamento dell'ago nello spazio epidurale vi sono varie prove:

- prova della *perdita della resistenza*: questa tecnica può essere utilizzata indipendentemente dal decubito dell'animale. Per eseguire questa prova ci sono due metodi: il primo con una siringa normale, il secondo con una siringa a bassa resistenza. Quando si usa la siringa normale, questa viene inserita con qualche mL di soluzione salina sterile ed una bolla di aria (pochi mL) nell'imbocco dell'ago di tuohy (fig. 2.8 A). Quando l'ago è correttamente inserito nello spazio epidurale, la resistenza alle iniezioni di aria o fluidi è minima. Iniettando lentamente la soluzione sterile, in caso di assenza di resistenza, non ci saranno cambiamenti di dimensioni della bolla d'aria e lo stantuffo della siringa non dovrebbe tornare su se rilasciato: in queste condizioni avremo quindi la conferma di essere nello spazio epidurale (Robertson, 2005). Usando la siringa a bassa resistenza, invece, non viene usata la soluzione salina, ma solo qualche mL di aria. Iniettando delicatamente aria, non si dovrebbe incontrare resistenza se correttamente posizionati nello spazio epidurale. Inoltre al rilascio dello stantuffo dopo la somministrazione di aria, questo non dovrebbe tornare indietro. Importante, usando la siringa a bassa resistenza, stare attenti a non iniettare troppa aria, in quanto potrebbe poi verificarsi una distribuzione “a macchia di leopardo” dell'anestetico, con conseguente parziale inefficacia dell'epidurale.
- prova dell' *hanging drop (goccia pendente)*: questa tecnica può essere usata solo con l'animale in decubito sternale. Dopo la rimozione del mandrino, viene messa qualche goccia di soluzione salina sterile all'interno dell'ago di tuohy: queste, in caso di corretto posizionamento nello spazio epidurale, a causa della pressione

negativa presente in questo strato, vengono aspirate (fig. 2.8 B). Se le gocce non dovessero essere aspirate, è possibile provare a muovere l'ago controllando le gocce: queste, appena vengono risucchiate, ci indicano il giusto posizionamento dell'ago nello spazio epidurale. Questa tecnica, comunemente usata nei cavalli, è maggiormente indicata per cani di media e grossa taglia, in quanto nei gatti e nei cani di piccola taglia la pressione negativa potrebbe non essere sufficiente ad aspirare le gocce (Campoy & Read, 2013).

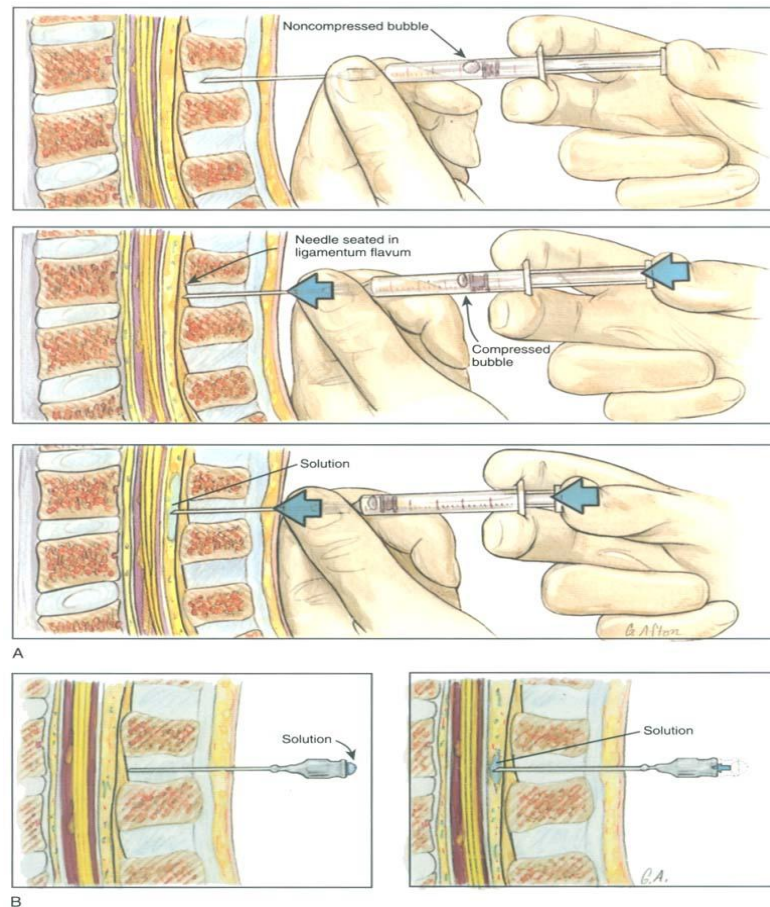


Figura 2.8 A e 2.8 B : rappresentazione della prova della perdita della resistenza(A) e dell'hanging drop(B).

Una volta confermato il giusto posizionamento dell'ago nello spazio epidurale, si procede con la somministrazione di anestetico. Viene quindi caricata una siringa sterile con la dose del farmaco già calcolata ed una bolla d'aria. La bolla d'aria (che non dovrà essere inoculata) servirà come prova di essere sempre nello spazio epidurale. Questa,

infatti, durante la lenta somministrazione dell'anestetico, a conferma della presenza nello spazio epidurale, non deve cambiare di dimensioni. Durante la somministrazione dell'anestetico, che dovrà essere lenta (0,2 mL/s), è importante monitorare accuratamente l'apparato cardiocircolatorio per evitare effetti avversi (Klaumann & Otero, 2013). Al termine della somministrazione ago e siringa vengono rimossi insieme, senza essere disconnessi (Corletto, 2004). Il paziente viene mantenuto in posizione per i primi 5 minuti successivi all'inoculazione del farmaco per massimizzare il legame dell'anestetico locale (Torske & Dyson, 2000).

2.3 FARMACI

L'anestesia epidurale in veterinaria viene effettuata con la somministrazione di anestetici locali, oppioidi, α -2-agonisti od una combinazione di questi farmaci. Le proprietà chimiche di ognuno di questi farmaci determinano la potenza e la durata d'azione nello spazio epidurale (Wetmore & Glowasky, 2000). La scelta dei farmaci dipende molto dall'azione desiderata (blocco sensorio da solo o blocco sensorio e motorio) e dalla durata d'azione che si desidera avere.

Anestetici locali

Gli anestetici locali sono farmaci che se applicati localmente su tessuti nervosi determinano il blocco reversibile della conduzione dell'impulso nervoso. Gli anestetici locali, in concentrazioni efficaci, sono in grado di interrompere la trasmissione delle stimolazioni autonome e somatiche, sensitive e motorie. La loro azione è comunque reversibile.

Un anestetico locale ideale dovrebbe provocare la paralisi reversibile dei nervi sensitivi e non di altri tessuti, senza instaurare fenomeni di farmacodipendenza, dovrebbe essere facilmente solubile e stabile in acqua, avere un pH vicino alla neutralità, non dovrebbe irritare i tessuti

ed essere dotato di una tossicità minima locale per evitare danni tissutali sul sito di iniezione. L'anestetico locale dovrebbe inoltre essere assorbito lentamente per limitare il pericolo di tossicità sistemica e per prolungare il suo effetto. Dopo l'assorbimento, dovrebbe inoltre essere facilmente e rapidamente metabolizzato (Adams, 1999).

Struttura e proprietà fisico-chimiche degli anestetici locali

La struttura molecolare tipica di un anestetico locale consiste in un gruppo aromatico non saturo (di solito un anello benzenico) legato, per mezzo di una catena intermedia, ad una amina terziaria terminale, che è una base (accettatrice di protoni). Gli anestetici locali possono essere classificati in due gruppi a seconda della catena intermedia: gli amino esteri (procaina, clorprocaina e tetracaina) e gli aminoamidi (lidocaina, mepivacaina, bupivacaina, ropivacaina e levobupivacaina). I primi, gli amino esteri, hanno un legame esterico con l'anello aromatico ed il terminale aminico. Gli aminoamidi, invece, presentano un legame amidico tra il gruppo aromatico ed il terminale aminico (Adams, 1999). Gli anestetici locali di tipo amino estere sono metabolizzati rapidamente dalle pseudo colinesterasi plasmatiche, quelli di tipo aminoamidico vengono metabolizzati nel fegato (Bufalari & Lachin, 2012). Il gruppo aromatico impartisce alla molecole un carattere lipofilo. La natura lipofila della molecola condiziona la tendenza del composto ad associarsi alle membrane lipidiche. La liposolubilità è correlata alla potenza dell'anestetico: maggiore è la solubilità, maggiore è la potenza. La porzione della molecola comprendente l'amina terziaria è invece di tipo idrofila e nell'ambito dei valori di pH fisiologico essa può fornire qualche carica positiva. La quantità di carica positiva disponibile dipende dallo specifico valore di pKa dell'anestetico locale. Gli anestetici locali sono basi deboli, scarsamente solubili ed instabili in acqua, con valori di pKa compresi tra 8 e 9, per cui meno del 50% dell'anestetico locale si trova, a pH fisiologico di 7.4, in forma

liposolubile non ionizzata (Adams, 1999). Gli anestetici locali possono poi essere classificati in base della loro potenza, durata d'azione e al tempo di latenza (onset). La potenza è legata alla capacità di passare la membrana nervosa e quindi alla liposolubilità; la durata d'azione è correlata all'affinità di legame con le proteine dei recettori(un forte legame assicura una durata d'azione più lunga), l'onset è legato alle proprietà fisico-chimiche della molecole (Bufalari & Lachin, 2012).

Meccanismo d'azione

Gli anestetici locali bloccano, in modo transitorio e reversibile, la conduzione nervosa modificando la propagazione del potenziale d'azione a livello dell'assone. La membrana della fibra nervosa, da una condizione di riposo mantenuta dall'attività della pompa Na-K ATPasi-dipendente, in seguito alla corrente del potenziale d'azione, consente l'ingresso massivo di ioni Na^+ al suo interno, modificando il potenziale di membrana da negativo a positivo. La corrente di depolarizzazione, nel momento in cui tutta la superficie della membrana è depolarizzata, innesca modificazioni strutturali del canale del Na^+ responsabili di un ostacolo ad un ulteriore ingresso di Na^+ , con conseguente inattivazione dell'eccitabilità di membrana. All'interruzione della corrente sodica segue la fuoriuscita di ioni K^+ in numero uguale a quello di ioni Na^+ penetrati nella fase di depolarizzazione. Il canale rapido del Na^+ è il recettore specifico su cui agiscono gli anestetici locali. Le molecole di anestetico, una volta attraversata la membrana cellulare della fibra nervosa, si legherebbero ad un recettore presente sul polo citoplasmatico del canale, ostruendolo, ed impedendo quindi l'ingresso di ioni Na^+ e la fase di depolarizzazione. Gli anestetici locali, nella loro forma attiva ionizzata, interferiscono con le diverse fasi del potenziale d'azione, diminuendone l'ampiezza, la velocità di depolarizzazione e la durata del periodo refrattario. La concentrazione di anestetico locale necessaria per determinare il blocco della conduzione nervosa differisce

per ogni molecola, pertanto la potenza viene indicata dalla minima concentrazione inibente, ovvero la concentrazione di farmaco al di sotto della quale la fibra torna ad essere eccitabile (Bufalari & Lachin, 2012).

Anestetici locali in anestesia epidurale

In anestesia epidurale il meccanismo d'azione degli anestetici locali si pensa sia una combinazione di tre potenziali meccanismi d'azione. Gli anestetici locali diffondono nelle aree paravertebrali attraverso i forami intervertebrali e bloccano i nervi distali nelle loro guaine durali, provocando multipli blocchi paravertebrali. Un secondo meccanismo è dato dalla diffusione dell'anestetico locale tramite la dura madre nello spazio sub aracnoideo, dove agisce sulle radici dei nervi. Infine, dopo l'assorbimento dalla dura madre, gli anestetici locali agiscono direttamente nel midollo spinale. Il sito primario di azione degli anestetici locali inoculati nello spazio epidurale sono le radici dei nervi spinali. I nervi del simpatico sono influenzati primariamente, seguiti dai nervi sensoriali e per ultimi dai nervi motori (Torske & Dyson, 2000). Gli effetti degli anestetici locali iniettati nello spazio epidurale variano in base a :

- le dimensioni della fibra nervosa
- se il nervo è mielinizzato o no
- la concentrazione del farmaco
- la durata d'azione.

Le radici dei nervi dorsali contengono diversi tipi di fibre. Le fibre amieliniche A- δ e C, responsabili della trasmissione del dolore sono bloccate con maggior preferenza dagli anestetici locali, in quanto di piccole dimensioni e prive di mielina. Le fibre mieliniche A- α e A- β , responsabili della propriocezione, del tatto, e dell'attività motoria, sono bloccate secondariamente per le loro maggiori dimensioni e per la presenza di mielina. Quindi, il paziente in caso di blocco differenziale, può non avvertire dolore pur mantenendo integre le funzioni motorie e

la sensibilità tattile e propriocettiva (Fonda, 2009). Il blocco sensorio interrompe sia il dolore somatico che quello viscerale, il blocco motorio invece provoca un rilassamento muscolo-scheletrico e di conseguenza una perdita della funzione motoria. In generale, la concentrazione degli anestetici locali diminuisce all'aumentare della distanza del sito di inoculazione (Campoy, 2004). Ogni volta che si inietta dell'anestetico locale intorno al midollo il blocco differenziale sarà sempre presente, soprattutto ai limiti del blocco stesso. La risoluzione del blocco motorio, in teoria, è sempre successiva al blocco sensitivo.

I fattori più importanti che condizionano l'estensione del blocco sono il volume e la concentrazione del farmaco, la taglia del cane, lo stato gravidico e l'età. Fattori meno importanti sono la posizione e la velocità di iniezione. La concentrazione influenza soprattutto l'intensità del blocco sensitivo e motorio, e la sua qualità. In caso di iniezione lombare, l'utilizzo di volumi alti, anche se a basse concentrazioni, può causare blocco motorio per un possibile effetto di sommazione sulle fibre motorie esposte all'effetto dell'anestetico locale, non solo a livello dei nervi intervertebrali, ma anche nel midollo spinale.

La somministrazione di anestetici locali per via epidurale causa una vasodilatazione periferica regionale per un blocco dei nervi del simpatico. La conseguente ipotensione generalmente non è grave in animali sani (Wetmore & Glowasky, 2000).

Gli anestetici normalmente utilizzati per l'anestesia epidurale sono la lidocaina, la mepivacaina, la bupivacaina, la ropivacaina e la levobupivacaina (Bufalari & Lachin, 2012). Per quanto riguarda il volume da iniettare, sono utilizzati principalmente due metodi di calcolo: il peso del cane e la lunghezza della colonna. Considerando il peso del cane, è raccomandato un volume di 0,22 mL/kg (1 ml ogni 4,5 kg) per raggiungere un blocco della zona perianale, degli arti posteriori e dell'addome caudale. Per raggiungere invece zone addominali più craniali senza avere effetti avversi, si utilizza un volume di 0,36m L/kg

(1 mL ogni 3,5 kg). Utilizzando invece la lunghezza della colonna, viene misurata la lunghezza totale della colonna vertebrale dal condilo occipitale fino alle prime vertebre coccigee in cm. In relazione alla stretta relazione esistente tra la progressione craniale degli anestetici nello spazio epidurale e la lunghezza della colonna vertebrale, questo metodo è considerato più affidabile. Per avere un blocco fino a L1 si usano 0,05 mL/cm; fino a T9 0,10 mL/cm; 0,15 mL/cm per un blocco fino a T4 (Klaumann & Otero, 2013). Sempre utilizzando la lunghezza della colonna vertebrale, è stato sviluppato un nomogramma in cui l'estensione del blocco è espressa come una percentuale del totale della colonna vertebrale del paziente (fig.2.9) (Campoy & Read, 2013).

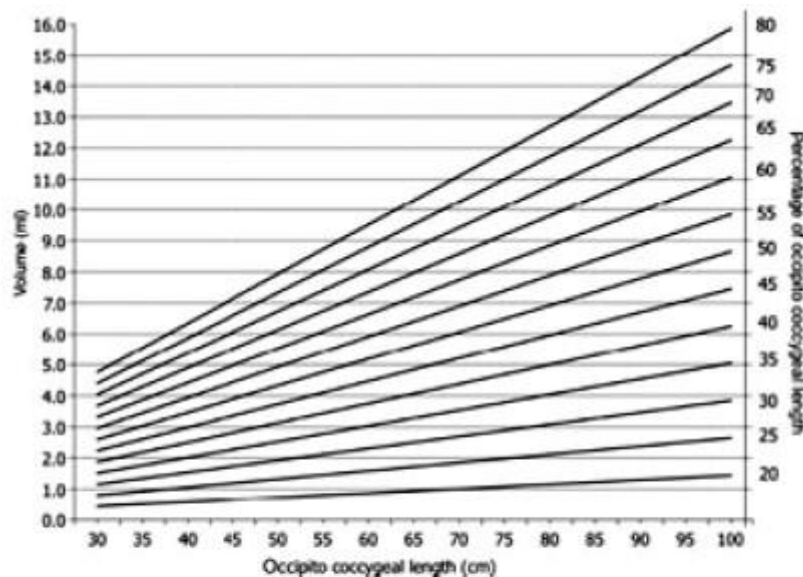


Figure 1 Relationship between injected volume in mL (left ordinate), occipito coccygeal length (LOC) (abscissae), and percentage of LOC (right ordinate).

Figura 2.9: normogramma di Otero (2009).

Anestetico locale	Dose (mg/kg)	Durata d'azione (ore)	Onset (minuti)
Lidocaina 2%	3-5	1-2	5-10
Bupivacaina 0,5%	1-2,5	4-6	10-20
Ropivacaina 0,5%	1-3	4-6	10-15

Tabella 2.1: dosaggi, durata d'azione ed onset dei principali anestetici locali usati in veterinaria per l'epidurale.

Ropivacaina

La ropivacaina cloridrato è un recente anestetico locale di tipo aminoamidico a lunga durata d'azione, simile alla bupivacaina. La ropivacaina presenta una forma S-isomera, per questo ha una bassa potenzialità nell'indurre tossicità cardiovascolare e sul sistema nervoso centrale rispetto ad altri anestetici locali (Adams, 1999). Presenta una liposolubilità intermedia tra la lidocaina e la bupivacaina. A basse concentrazioni (0,25-0,5%), la ropivacaina è caratterizzata da un onset abbastanza basso, che aumenta invece a concentrazioni più elevate (0,75-1%) (Campoy & Read, 2013). A concentrazioni intorno allo 0,5%, la ropivacaina produce un blocco sensorio, con il vantaggio di essere più selettiva rispetto alla bupivacaina nel produrre un blocco prevalentemente sensorio piuttosto che motorio (Corletto, 2004). Aumentando la concentrazione sembra infatti avere un effetto più selettivo per le fibre sensitive, dando un blocco motorio ridotto (Bufalari & Lachin, 2012). Uno studio ha dimostrato che le concentrazioni plasmatiche della ropivacaina, somministrata per via epidurale, non si avvicinano mai alla soglia tossica (Arthur et al., 1988). Per le sue caratteristiche anestetiche e di scarsa tossicità, infatti, la ropivacaina viene scelta per le anestesi epidurali, in quanto in grado di ridurre al minimo gli effetti avversi sul sistema nervoso e cardiovascolare (Leone et al., 2008).

Oppioidi

Farmacodinamica e farmacocinetica

Il sito d'azione primario degli oppioidi somministrati per via epidurale è il corno dorsale del midollo spinale. È stato ipotizzato che gli oppioidi diano inibizione della trasmissione afferente sia a livello presinaptico che postsinaptico. Il legame degli oppioidi ai recettori presinaptici dei neuroni afferenti del midollo terminale, inibisce il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori come glutammato e sostanza P. Inoltre gli oppioidi antagonizzano l'effetto dei neurotrasmettitori eccitatori inibendo quindi la trasmissione degli impulsi postsinaptici nei tratti ascendenti e causando una diminuzione dell'attività delle vie discendenti che agiscono nella trasmissione del dolore nel midollo spinale. Gli oppioidi somministrati per via epidurale penetrano nel LCF e raggiungono il midollo spinale dopo l'ingresso nelle meningi. Inizialmente, è stato ipotizzato che la dura madre sia la barriera primaria che gli oppioidi devono attraversare per raggiungere il loro sito d'azione. Successivamente, studi in vitro su tessuto vivo meningiale hanno dimostrato che l'aracnoide è il sito primario che gli oppioidi devono penetrare. Il trasferimento degli oppioidi dalle meningi deve competere con l'assorbimento sistemico delle vene e dei vasi linfatici che irrorano lo spazio epidurale in aggiunta al processo di sequestro nel tessuto adiposo epidurale. Le curve di concentrazione plasmatica ottenute dopo somministrazione di morfina per via epidurale sono molto simili a quelle ottenute dopo somministrazione intramuscolare di morfina. Questo fatto dimostra che si verifica un rapido assorbimento per via sistemica. A livello del LCR il picco plasmatico di morfina dopo somministrazione per via epidurale, è stato osservato dopo 60 minuti. Gli oppioidi si diffondono anche a livello del tessuto adiposo dello spazio epidurale. Farmaci con alta liposolubilità hanno un'affinità maggiore per il tessuto adiposo, e per questo hanno una tendenza a depositarsi negli strati lipidici del canale epidurale. Sembra ci sia una relazione tra la liposolubilità di un oppioide e l'onset e la durata dell'analgesia dopo la somministrazione epidurale. Gli oppioidi più

lipofilici, infatti, penetrano nel LCR più velocemente, guadagnando più rapidamente il legame con i recettori degli oppioidi nel midollo spinale. Inoltre gli oppioidi lipofilici sono anche catturati più rapidamente dalla circolazione sistemica, e sottoposti all'uptake non specifico del tessuto adiposo. Questo fa sì che la concentrazione degli oppioidi disponibili per attraversare le meningi attraverso il LCR si riduca, mantenendo però un deposito dal quale gli oppioidi possono essere rilasciati lentamente. La morfina è l'oppioide con la liposolubilità minore, di conseguenza, presenta un onset più lento ed una durata analgesica maggiore. La bassa liposolubilità rende la morfina in grado di attraversare le meningi lentamente, ma raggiunto il LCR, tende a rimanere lì, rendendosi disponibile per essere ricaptata dai recettori degli oppioidi presenti nel midollo spinale. Questo lento uptake dai recettori è responsabile del lento onset, ma anche della lunga durata di azione dell'analgesia. Farmaci maggiormente liposolubili come il fentanyl, sono capaci di attraversare le meningi abbastanza rapidamente, raggiungendo poi il LCR per legarsi ai recettori per gli oppioidi. Questo si traduce in un onset di azione più rapido, ed una durata analgesica ridotta. L'assorbimento sistemico dalle arterie, vene e vasi linfatici, crea un gradiente di concentrazione per ulteriori farmaci che lasciano lo spazio epidurale ed il midollo spinale e possono essere assorbiti per via sistemica. Questo rende la durata analgesica minore. I dosaggi per gli oppioidi somministrati per via epidurale dipendono dalla loro farmacocinetica. La maggior liposolubilità di un oppioide fa sì che il dosaggio per via epidurale si avvicini al dosaggio per via sistemica. Per cui, il dosaggio epidurale della morfina, sarà minore rispetto agli altri oppioidi per la sua bassa liposolubilità (Torske & Dyson, 2000).

OPPIOIDE	DOSAGGIO(mg/kg)
Morfina	0,1-0,3
Ossimorfone	0,05-0,1
Idromorfone	0,03-0,04
Fentanyl	0,005-0,01

Tabella 2.2: dosaggi degli oppioidi comunemente usati per l'epidurale in veterinaria

Effetti clinici degli oppioidi

Gli oppioidi somministrati per via epidurale, in particolare la morfina, sono stati ampiamente usati per il controllo del dolore postoperatorio sia in medicina umana che in veterinaria. La somministrazione epidurale di morfina produce una potente analgesia (Yaksh et al., 1999). Gli oppioidi vengono anche usati in aggiunta all'anestesia locale e generale ed è stato riportato che riducono la necessità di farmaci anestetici ed analgesici intraoperatori. La durata dell'analgesia varia dalle 10 alle 24 ore nei cani. Uno studio ha pertanto dimostrato che la morfina somministrata per via epidurale nei cani riduce notevolmente gli agenti anestetici inalanti durante la chirurgia (Valverde et al., 1989). Gli oppioidi per via epidurale producono un'analgesia profonda segmentale di lunga durata non associata ad alcun blocco sensitivo, simpatico o motorio. Gli effetti analgesici si verificano primariamente e per ultimi nei segmenti somatici esposti alla più alta dose di farmaco. È stato dimostrato che la vasocostrizione riflessa associata ad ipotensione e la vasodilatazione associata ad ipertensione non sono influenzate dalla somministrazione di morfina per via epidurale. È stato confermato che la propriocezione e l'attività motoria efferente non vengono influenzate nell'uomo, nei primati, nei gatti e nei roditori. Gli oppioidi per via epidurale sono capaci di alleviare il dolore viscerale e somatico nel postoperatorio. Gli oppioidi per via epidurale sono pertanto migliori per il trattamento del dolore postoperatorio rispetto al dolore acuto intraoperatorio (Torske & Dyson, 2000). La morfina inoculata per via epidurale, grazie alla sua bassa liposolubilità è in grado di restare maggiormente nel LCF, penetrando nel midollo spinale e controllando il

dolore intraoperatorio (Wehrenberg et al., 2009). La morfina somministrata per via epidurale a livello lombosacrale è in grado di indurre analgesia anche cranialmente al diaframma. Effetti collaterali dopo somministrazione di oppioidi per via epidurale che possono essere riscontrati sono: nausea, vomito, depressione respiratoria, ritenzione urinaria e prurito (Peckan & Koc, 2010). Queste complicazioni, comunque, non sono state ancora clinicamente provate e confermate nel cane. La ritenzione urinaria, per esempio, è stata menzionata come uno dei potenziali problemi nel cane, ma la sua occorrenza non è stata ancora descritta in letteratura veterinaria (Herperger, 1998). La depressione respiratoria è probabilmente l'effetto avverso più comune dovuto alla somministrazione di oppioidi, in particolare la morfina, per via epidurale. Il meccanismo di depressione respiratoria dopo l'epidurale sembra essere correlato alla bassa liposolubilità della morfina. Questo è dovuto alle concentrazioni prolungate nel LCF di morfina, che riesce ad spingersi più cranialmente, raggiungendo il sistema nervoso centrale e legandosi ai recettori soprasspinali nelle aree del cervello addette al controllo della respirazione. La morfina per la sua natura idrofilica, è in grado di migrare molto cranialmente, assicurando quindi un'analgesia a livello delle zone addominali più craniali, delle zone toraciche e alle volte alle zampe anteriori (Torske & Dyson, 2000).

Combinazione di anestetici locali ed oppioidi

Associazioni di anestetici locali ed oppioidi per via epidurale vengono utilizzate per migliorare l'analgesia e per ridurre al minimo la somministrazione di ulteriori farmaci. Una più completa analgesia garantisce la possibilità di ridurre notevolmente l'uso di analgesici per via sistemica. Inoltre, un ridotto uso di farmaci per via sistemica consente di minimizzare l'incidenza di effetti avversi legati ai farmaci. Gli oppioidi e gli anestetici locali hanno differenti siti e meccanismi d'azione. La combinazione tra questi farmaci fornisce un livello migliore di analgesia e ne aumenta la durata (Torske & Dyson, 2000). Studi sperimentali hanno

confermato un sinergismo tra gli oppioidi e gli anestetici locali, garantendo un'analgesia superiore, senza perdita della funzione motoria. Alcuni studi hanno anche evidenziato un onset più rapido ed una durata dell'analgesia prolungata (Wetmore & Glowaski, 2000). In uno studio recente è stata dimostrata l'efficacia analgesica dell'associazione tra bupivacaina e fentanyl per via epidurale, rispetto alla sola bupivacaina (Almeida et al., 2007).

2.4 INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI

Tradizionalmente, l'anestesia epidurale effettuata a livello lombosacrale, è indicata per fornire anestesia ed analgesia per procedure mediche e chirurgiche caudali alla zona ombelicale del paziente. Più comunemente, l'epidurale è utilizzata per mantenere analgesia nelle chirurgie della pelvi, degli arti posteriori, della zona perianale ed alcune procedure a livello dei visceri addominali. Recentemente, l'uso dell'epidurale viene sfruttato anche per bloccare segmenti toracici (Campoy & Read, 2013). In caso di utilizzo di adeguati volumi di farmaco, l'epidurale può anche essere usata nelle chirurgie toraciche, degli arti anteriori, e dell'intero addome (Robertson, 2005). L'epidurale viene inoltre usata come metodo di trattamento del dolore nel post-operatorio per diverse ore. Una singola iniezione epidurale è limitata dalla durata d'azione dei farmaci utilizzati, quando invece spesso è richiesto un effetto analgesico prolungato nel tempo. Questo problema può essere risolto con l'inserimento di cateteri epidurali (Campoy & Read, 2013).

Per quanto riguarda le controindicazioni all'epidurale, queste sono:

- presenza di coagulopatie (coagulazione intravasale disseminata, trombocitopenia, malattia di Von Willebrand): queste, in caso di ingresso dell'ago in un vaso epidurale, potrebbero provocare grosse perdite di sangue nello spazio epidurale (Robertson, 2005).

- pazienti ipovolemici o ipotesici: dopo il blocco nervoso simpatico, il rischio di ipotensione aumenta fortemente, per cui in caso di pazienti con ipovolemia od ipotensione, si consiglia di non effettuare l'epidurale.
- infezioni cutanee a livello del sito di inoculazione: in caso di infezioni o dermatiti a livello lombosacrale (sito di inoculazione) si evita di eseguire l'epidurale, in quanto aumenta il rischio di introdurre l'infezione con l'ago nello spazio epidurale, con conseguenze neurologiche gravi.
- malformazioni anatomiche della colonna vertebrale
- pazienti con patologie midollari e preesistenti patologie neurologiche (Campoy & Read, 2013)
- pazienti con stenosi valvolare aortica: in questi pazienti la somministrazione di anestetici locali per via epidurale potrebbe influenzare le resistenze periferiche vascolari, aggravando la patologia (Corletto, 2004).

2.5 COMPLICAZIONI

Le complicazioni associate all'epidurale sono piuttosto rare se i pazienti sono attentamente valutati per la presenza di eventuali controindicazioni prima della sua esecuzione e diminuiscono con l'esperienza dell'anestesista. La prima complicazione da considerare è un insuccesso nell'esecuzione della tecnica, con conseguente assenza dell'effetto analgesico. La paralisi respiratoria è un altro dei potenziali problemi che potrebbero insorgere dopo la somministrazione di anestetici locali. Questo si verifica maggiormente in pazienti obesi, in quanto hanno uno spazio epidurale più piccolo in relazione al loro peso corporeo ed una grande quantità di grasso epidurale. Un'inoculazione troppo veloce potrebbe inoltre provocare una migrazione craniale del farmaco, raggiungendo i gangli collegati alla respirazione. Un'errata somministrazione del farmaco nello spazio sub

aracnoideo può provocare una paralisi respiratoria, dovuta alla migrazione del farmaco attraverso il LCF. La paralisi respiratoria viene trattata tramite intubazione e ventilazione assistita o controllata (Wetmore & Glowaski, 2000). L'ipotensione dopo somministrazione di farmaci per via epidurale è forse una delle complicazioni più comuni. Un blocco dei nervi tra T5 e L3 può causare vasodilatazione della circolazione splacnica ed una diminuzione del ritorno venoso al cuore con conseguente ipotensione (Campoy & Read, 2013). L'ipotensione è tanto più grave quanto è l'area anestetizzata e normalmente non è significativa in pazienti normovolemici o sani. La somministrazione di fluidi intravenosi prima dell'esecuzione dell'epidurale, riduce l'insorgenza di ipotensione. In caso di ipotensione grave, è possibile comunque intervenire con vasopressori ed anticolinergici. Complicazioni dell'anestesia epidurale sono in parte legate ad un'eccessiva somministrazione del farmaco, come depressione cardiocircolatoria ed effetti avversi sul sistema nervoso centrale. La diffusione di anestetico locale fino alla parte craniale del segmento toracico (T1-T4) del midollo spinale può compromettere la funzionalità del nervo cardioacceleratore e determinare bradicardia. Altre complicazioni possono essere: danneggiamento delle strutture presenti nei canali vertebrali (formazioni di ematomi con conseguente sintomatologia neurologica). Il mancato rispetto dell'asepsi può provocare gravi danni per complicazioni settiche (Corletto, 2004). Gli oppioidi somministrati per via epidurale è stato visto che possono provocare prurito nel sito di inoculazione, ritenzione urinaria, nausea e vomito (Campoy & Read, 2013). In letteratura è riportato anche un episodio di reazione allergica al sito di inoculazione dopo somministrazione epidurale di ropivacaina e morfina (Threlfall et al., 2012). La ritenzione urinaria è stato visto essere causata da un'interruzione del parasimpatico a livello sacrale e da un rilassamento del muscolo detrusore con conseguente esigenza per alcuni animali di una cateterizzazione vescicale o di svuotare la vescica manualmente (Campoy, 2004).

Capitolo 3

Studio Clinico

3.1 INTRODUZIONE

L'intervento chirurgico di mastectomia totale monolaterale viene effettuato quando si rileva la presenza di neoplasie a livello di più ghiandole mammarie. Questo tipo di intervento si effettua rimuovendo tutte le ghiandole omolaterali ed i tessuti interposti adiacenti alla neoplasia. L'area interessata dalla chirurgia ha un'ampiezza estremamente vasta, partendo dalla regione toracica craniale e terminando alla regione addominale caudale. Questo rende la mastectomia un intervento chirurgico complesso per l'anestesia in quanto deve essere garantita preventivamente un'adeguata analgesia intra e post-operatoria.

L'anestesia epidurale viene generalmente utilizzata come analgesia in corso di interventi ortopedici coinvolgenti il bacino o gli arti posteriori, o su interventi a carico dell'addome e della zona perineale.

L'anestesia epidurale consiste nella momentanea interruzione della trasmissione nervosa a livello del midollo spinale ottenuta con l'iniezione di anestetico locale e/o oppioidi nello spazio epidurale. Questa tecnica rende possibile produrre un'analgesia che interessa le regioni del corpo in cui i nervi somatici afferiscono alla parte di midollo spinale interessato dall'effetto del farmaco.

Pertanto è stato scelto questo protocollo, ipotizzando che possa garantire un'analgesia efficace intra e post-operatoria.

3.2 SCOPO DEL LAVORO

Lo scopo di questa tesi è stato quello di valutare il dolore perioperatorio in cani in corso di mastectomia totale monolaterale attraverso la somministrazione per via epidurale di ropivacaina allo 0,5% e morfina.

3.3 MATERIALI E METODI

I soggetti inclusi nello studio sono stati rappresentati da 30 cagne di razze diverse, di età compresa tra i 6 e i 12 anni, con un peso tra i 3kg e i 48kg. Il lavoro su cui si basa questa tesi è il proseguimento di un precedente studio clinico effettuato nel 2012 in cui erano stati considerati 16 soggetti. Questo lavoro ha previsto l'aggiunta di ulteriori 14 soggetti, di cui 10 hanno formato un nuovo gruppo di studio. Lo studio è stato approvato dal comitato etico C.E.A.S.A. dell'Università di Pisa.

I soggetti presi in considerazione sono stati cani di proprietà, pazienti presso l'Ospedale Didattico Mario Modenato dell'Università di Pisa per essere sottoposti ad intervento chirurgico di mastectomia totale monolaterale. Tutti i proprietari dei cani sottoposti a questo intervento hanno firmato il consenso per l'esecuzione dell'intervento e della procedura anestesiológica. Prima dell'intervento a tutti i soggetti è stato prelevato un campione di sangue per effettuare un profilo ematobiochimico completo, valutando lo stato di salute generale del paziente. È stato inoltre effettuato a tutte le cagne un esame radiografico del torace in tre proiezioni ed un esame ecografico dell'addome. Sono stati esclusi dallo studio tutti i soggetti che presentavano alterazioni anatomiche del rachide, possibili deficit coagulativi e dermatiti in corrispondenza del sito di penetrazione dell'ago da epidurale.

I soggetti inclusi nello studio sono stati suddivisi a random in 3 gruppi :

1. 10 soggetti per il gruppo denominato **gruppo Morf**, considerato come gruppo di controllo, a cui è stata somministrata esclusivamente morfina ad un dosaggio di 0,3 mg/kg per via intramuscolare;
2. 10 soggetti per il gruppo denominato **gruppo Epi**, sottoposto ad epidurale con ropivacaina concentrata allo 0,5%;
3. 10 soggetti per il gruppo denominato **gruppo Epi Morf**, sottoposto ad epidurale con ropivacaina allo 0,5% e morfina 0,1 mg/kg.

La mattina dell'intervento i soggetti di tutti e 3 i gruppi (Gruppo Epi, Gruppo Morf e Gruppo Epi Morf) sono stati premedicati con un'iniezione intramuscolare di morfina alla dose di 0,3 mg/kg. In tutti i soggetti è stata creata una via d'accesso venosa tramite l'applicazione di un catetere inserito a livello della vena cefalica. In tutti i soggetti è stato inserito un catetere arterioso a livello dell'arteria metatarsale dorsale, per la misurazione della pressione invasiva arteriosa. I soggetti durante l'anestesia e la chirurgia sono stati sottoposti a fluidoterapia endovenosa con Ringer Lattato o soluzione fisiologica a 10 ml/kg/h. I soggetti sono stati indotti con la somministrazione di propofol endovenoso dosato ad effetto, alla dose di 4-6 mg/kg. In seguito ogni soggetto è stato intubato e collegato ad un sistema respiratorio per fornire un'adeguata ossigenoterapia. L'anestesia generale è stata mantenuta tramite TIVA (Total Intravenous Anesthesia) con infusione continua di propofol in dose di 25-40 mg/kg/h. I soggetti inclusi nel gruppo Epi e nel gruppo Epi Morf sono stati preparati con tricotomia a livello lombosacrale e sottoposti ad anestesia epidurale con una soluzione di ropivacaina ad una concentrazione dello 0,5% e morfina alla dose di 0,1 mg/kg per il gruppo Epi Morf. Il volume di ropivacaina da iniettare per arrivare a coprire fino all'altezza della vertebra T1 è stato calcolato utilizzando il nomogramma descritto da Otero et al. (2009). Il gruppo di controllo, gruppo Morf, non è stato trattato con anestesia epidurale. Una copertura antibiotica è stata assicurata a tutti i soggetti inclusi nello studio. In tutti i soggetti del gruppo Epi e del gruppo Epi Morf è stato applicato un catetere urinario di Foley, mantenuto fino al ripristino della capacità di deambulazione del soggetto. Durante l'anestesia sono stati monitorati i valori di frequenza cardiaca (FC), frequenza respiratoria (FR), EtCO₂ (concentrazione CO₂ a fine espirazione), SpO₂ (saturazione parziale dell'ossigeno); la pressione arteriosa è stata monitorata nei suoi valori di PAM (pressione arteriosa media) PAS (pressione arteriosa sistolica) PAD (pressione arteriosa diastolica) con metodo IBP (pressione arteriosa invasiva). Dopo la premedicazione, ad intervalli regolari di cinque minuti,

tali valori sono stati monitorati fino al risveglio del paziente. I soggetti che hanno presentato valori di $\text{EtCO}_2 \geq 55$ e/o $\text{FR} \leq 5$, sono stati sottoposti a ventilazione assistita o controllata mediante l'utilizzo del pallone di riserva o del ventilatore della macchina anestesiology. Per la valutazione statistica sono stati presi in considerazione i valori dei tempi:

- **Tbase** considerati come basali, registrati dopo la premedicazione e, nei gruppi Epi ed Epi Morf prima dell'epidurale;
- **Tepi** in corrispondenza dell'esecuzione dell'epidurale;
- **T0**, registrati 5 minuti prima dell'inizio della chirurgia;
- **T1**, in corrispondenza dell'inizio dell'incisione chirurgica;
- **T2** suddiviso ulteriormente in tre intervalli di 5 minuti (T2a, T2b, T2c) dall'ampliamento della breccia chirurgica allo scollamento della cute;
- **T3** (T3a, T3b, T3c) in corrispondenza della legatura dell'arteria epigastrica superficiale e delle arterie minori;
- **T4** (T4a, T4b) inizio e termine della sutura sottocutanea;
- **T5** in corrispondenza dell'inizio della sutura cutanea.

Incrementi del 20% di FR, FC e PAM, rispetto ai valori di T0 o rispetto ad un intervallo di registrazione precedente, sono stati considerati come un indice di insufficiente analgesia. I soggetti che hanno mostrato un incremento del 20% dei valori basali sono stati trattati con una somministrazione endovenosa di fentanyl in dose di 2 mcg/kg. Nei soggetti in cui nonostante il trattamento analgesico con un bolo di fentanyl non sia stata conseguita una riduzione dei valori basali, si è proceduto ad una infusione continua di fentanyl con dose ad effetto, iniziando con una dose di 2 mcg/kg/h. Qualora venisse registrata ipotensione ($\text{PAM} < 60$ mm Hg) il protocollo prevedeva la somministrazione iniziale di un bolo veloce di cristalloidi (20 ml/kg) seguito, in caso di mancato ritorno della pressione entro i range considerati normali in anestesia, da un bolo di colloidali (5 ml/kg). In caso di ulteriore mancata risposta emodinamica il protocollo

prevedeva la somministrazione di dopamina alla dose iniziale di 2 mcg/kg/min fino al ripristino dei normali valori di PAM. Al risveglio i soggetti di tutti i gruppi sono stati valutati con una scala del dolore a 6 punti ogni 15 minuti per i primi 45 minuti (Tabella 3.1). I soggetti di tutti i gruppi di studio sono stati trattati nel post operatorio con antinfiammatorio robenacoxib in dose di 2 mg/kg SC. In fase postchirurgica durante il risveglio, nei soggetti inclusi nel gruppo Epi e Epi Morf sono stati presi in considerazione e valutati la presenza, l'assenza ed il recupero della sensibilità cutanea, dei riflessi motori di interesse (patellare e tibiale) e la capacità di deambulazione. Successivamente per un periodo di 20 ore consecutive, ad intervalli regolari di 60 minuti, in tutti i soggetti di tutti e tre i gruppi è stata valutata l'eventuale presenza di dolore post-operatorio mediante un'apposita scala del dolore, la Pain Glasgow Composite Scale (Figura 3.1) e nel caso di presenza di dolore post-operatorio, valutato con questa scala con un punteggio \geq a 5 o 6 (a seconda che il soggetto sia stato valutato anche per la capacità di deambulazione), i soggetti sono stati trattati mediante somministrazione di iniezione intramuscolare di morfina con dose di 0,3 mg/kg.

<i>Punteggio</i>	<i>Descrizione</i>
0	Tranquillo senza nemmeno guardarsi la ferita
1	Tranquillo ma si guarda la ferita solo se stimolato
2	Piange
3	Si guarda la ferita senza essere toccata
4	Piange e si guarda la ferita
5	Aggressivo o risponde se viene toccata la ferita

Tabella 3.1: scala di valutazione a 6 punti per i primi 45 minuti a partire dall'estubazione.

SHORT FORM OF THE GLASGOW COMPOSITE PAIN SCALE

Dog's name _____

Hospital Number _____ Date / / Time

Surgery Yes/No (delete as appropriate)

Procedure or Condition _____

In the sections below please circle the appropriate score in each list and sum these to give the total score.

A. Look at dog in Kennel

Is the dog?

(i)		(ii)	
Quiet	0	Ignoring any wound or painful area	0
Crying or whimpering	1	Looking at wound or painful area	1
Groaning	2	Licking wound or painful area	2
Screaming	3	Rubbing wound or painful area	3
		Chewing wound or painful area	4

In the case of spinal, pelvic or multiple limb fractures, or where assistance is required to aid locomotion do not carry out section B and proceed to C
Please tick if this is the case ☐ then proceed to C.

B. Put lead on dog and lead out of the kennel. C. If it has a wound or painful area including abdomen, apply gentle pressure 2 inches round the site.

When the dog rises/walks is it?

(iii)	
Normal	0
Lame	1
Slow or reluctant	2
Stiff	3
It refuses to move	4

Does it?

(iv)	
Do nothing	0
Look round	1
Flinch	2
Growl or guard area	3
Snap	4
Cry	5

D. Overall

Is the dog?

(v)	
Happy and content or happy and bouncy	0
Quiet	1
Indifferent or non-responsive to surroundings	2
Nervous or anxious or fearful	3
Depressed or non-responsive to stimulation	4

Is the dog?

(vi)	
Comfortable	0
Unsettled	1
Restless	2
Hunched or tense	3
Rigid	4

Figura 3.1: Pain Glasgow Composite Scale

3.4 ANALISI STATISTICA

I dati parametrici sono stati espressi mediante la media e la deviazione standard (SD), mentre quelli non parametrici mediante la mediana ed il range. La valutazione della distribuzione dei dati è stata effettuata mediante Wilcoxon Signed Rank test e mediante il test D'Agostino Pearson. L'analisi della varianza ad una via per dati ripetuti (ANOVA) con un test di Tukey come post hoc è stata impiegata per la valutazione dei parametri registrati nel tempo per ogni gruppo e per il confronto tra la dose di propofol nei tre gruppi. Il test di Friedman è stato impiegato per la valutazione statistica del punteggio della scala del dolore postoperatorio. Sono stati considerati significativi valori per $P < 0,05$. Un T-test di Student per dati appaiati è stato effettuato per valutare eventuali differenze tra i tre gruppi per i parametri clinici esaminati per ogni intervallo di tempo e per il confronto tra la dose di morfina impiegata nei tre gruppi nel periodo postoperatorio.

3.5 RISULTATI

Considerando il peso e l'età dei soggetti dei tre gruppi, non sono state riscontrate differenze significative (Tabella 3.2).

	Età (anni)	Peso (Kg)
Gruppo Epi	9,7 \pm 2,2	18 \pm 11
Gruppo Morf	9,3 \pm 1,8	19 \pm 11
Gruppo Epi Morf	8,6 \pm 0,9	20 \pm 13

Tabella 3.2 valori medi e deviazioni standard dell'età e del peso dei soggetti nei tre gruppi.

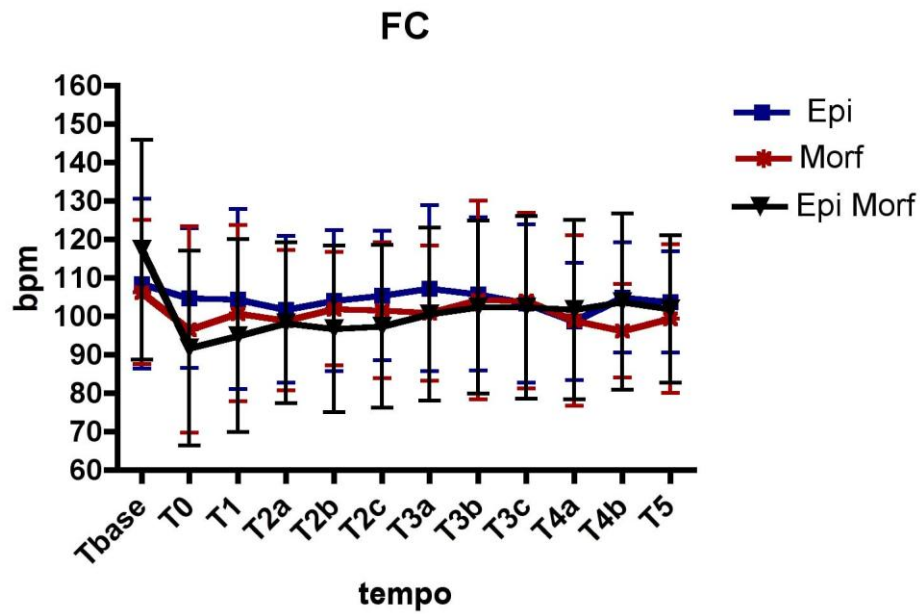


Grafico 3.1: andamento della frequenza cardiaca nei tre gruppi.

Per quanto riguarda la frequenza cardiaca non sono state rilevate differenze significative tra i tre gruppi. Nel gruppo Epi Morf è stata invece evidenziata una differenza significativa tra Tbase e T0, T1, T2(a, b, c) e T3a. Non sono state comunque riscontrate differenze tra T0 e tutti gli altri tempi del gruppo Epi Morf.

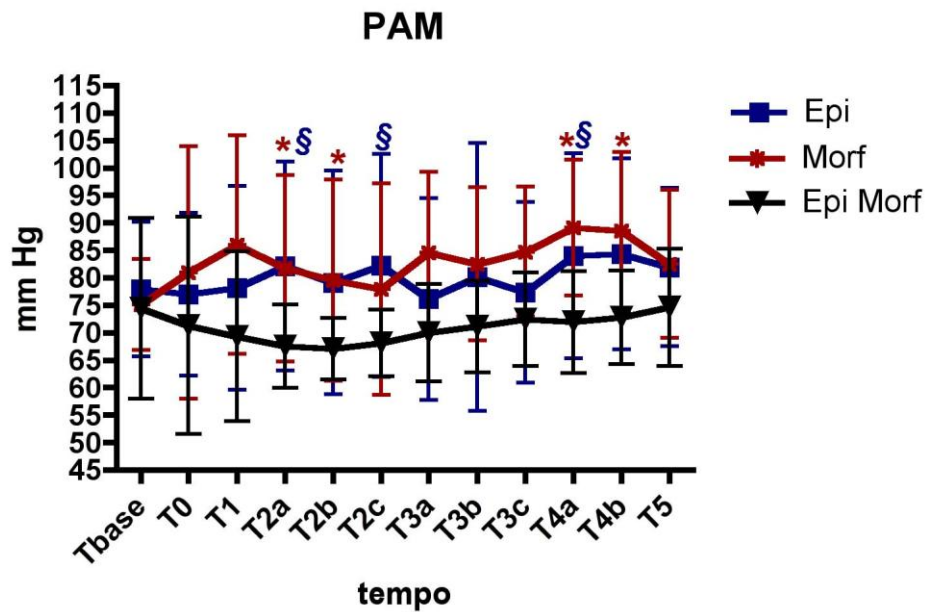


Grafico 3.2: valori medi e deviazioni standard della pressione arteriosa media nei tre gruppi. *differenza significativa tra il gruppo Morf ed il gruppo Epi Morf; § differenza significativa tra il gruppo Epi ed il gruppo Epi Morf

In tutti i tempi presi in considerazione per la pressione media arteriosa, non sono state rilevate differenze tra il gruppo Morf ed il gruppo Epi. Tra il gruppo Morf ed il gruppo Epi Morf invece, sono state evidenziate differenze significative ai tempi T2a, T2b, T4a e T4b. Infine tra il gruppo Epi ed il gruppo Epi Morf sono state riscontrate differenze significative ai tempi T2a, T2c, T4a.

Il trattamento dell'ipotensione è stato effettuato su tutti e tre gruppi. Nel gruppo Morf sono stati trattati 6 casi su 10 con colloidi, dei quali 2 anche con dopamina. Nel gruppo Epi, invece, sono stati trattati in totale 5 casi su 10 di cui con solo colloidi 2, 1 con colloidi e dopamina, 1 con dopamina ed 1 con colloidi e dobutamina. Nel gruppo Epi Morf sono stati trattati 4 soggetti su 10, di cui 1 con colloidi e dopamina, 2 con dopamina ed 1 con dobutamina.

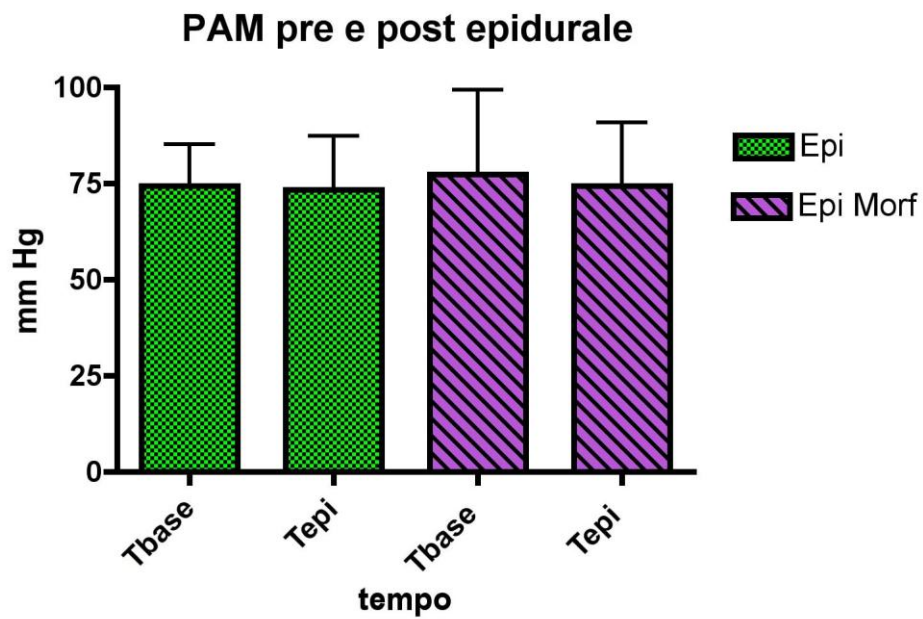


Grafico 3.3: pressione media arteriosa del gruppo Epi e del gruppo Epi Morf a confronto a Tbase e Tepi.

Considerando i tempi Tbase e Tepi (rispettivamente prima e dopo l'epidurale) dei gruppi Epi ed Epi morf non sono state rilevate differenze significative di PAM né tra i due gruppi, né tra i due tempi

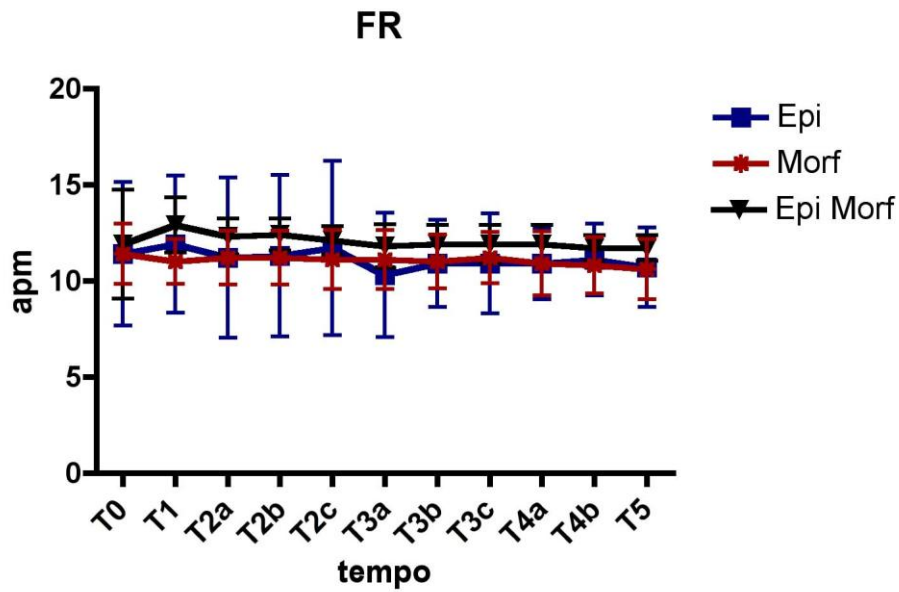


Grafico 3.4: valori medi e deviazioni standard della frequenza respiratoria nei tre gruppi.

Tra i dati della frequenza respiratoria, non sono state riscontrate differenze significative né tra i tre gruppi né tra tutti i tempi considerati.

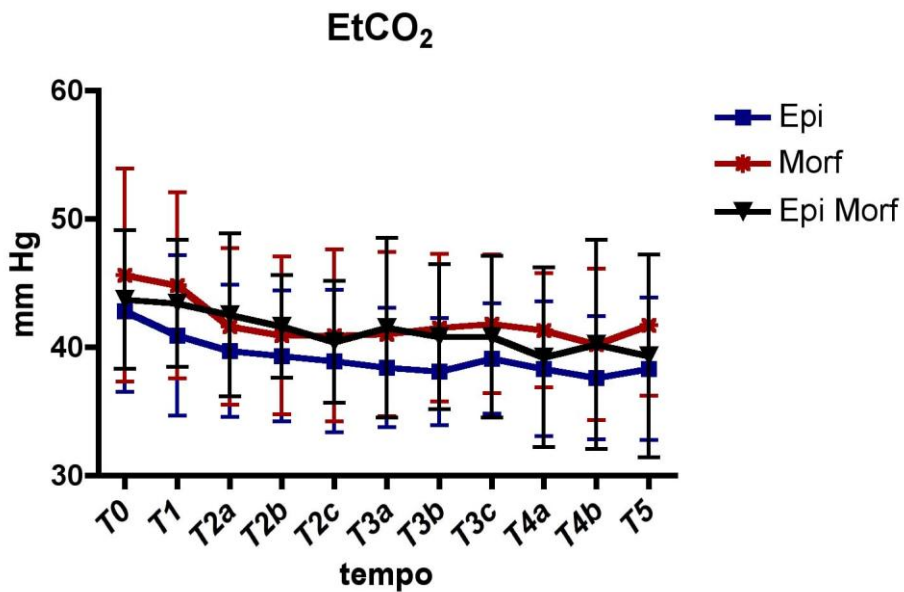


Grafico 3.5: valori medi e deviazioni standard della EtCO₂ nei tre gruppi.

Per quanto riguarda l'EtCO₂ non sono state evidenziate differenze significative tra i tre gruppi e tra i tempi di ogni singolo gruppo.

Nei soggetti appartenenti al gruppo Morf la ventilazione assistita si è resa necessaria in 2 casi su 10, mentre la ventilazione controllata in 7 casi su 10; in 1 caso su 10 la ventilazione spontanea è stata sufficiente a mantenere i valori dell'EtCO₂ e di FR nei limiti anestesilogici. Nei soggetti del gruppo Epi la ventilazione assistita è stata praticata in 2 casi su 10, quella controllata in 3 casi su 10, mentre la ventilazione spontanea è stata sufficiente in 5 casi su 10 (50% dei soggetti) per mantenere valori di EtCO₂ e di FR adeguati. Nel gruppo Epi Morf in 3 soggetti su 10 la ventilazione spontanea è stata sufficiente per avere valori di FR ed EtCO₂ nella norma, mentre in 7 casi su 10 si è intervenuti tramite la ventilazione controllata.

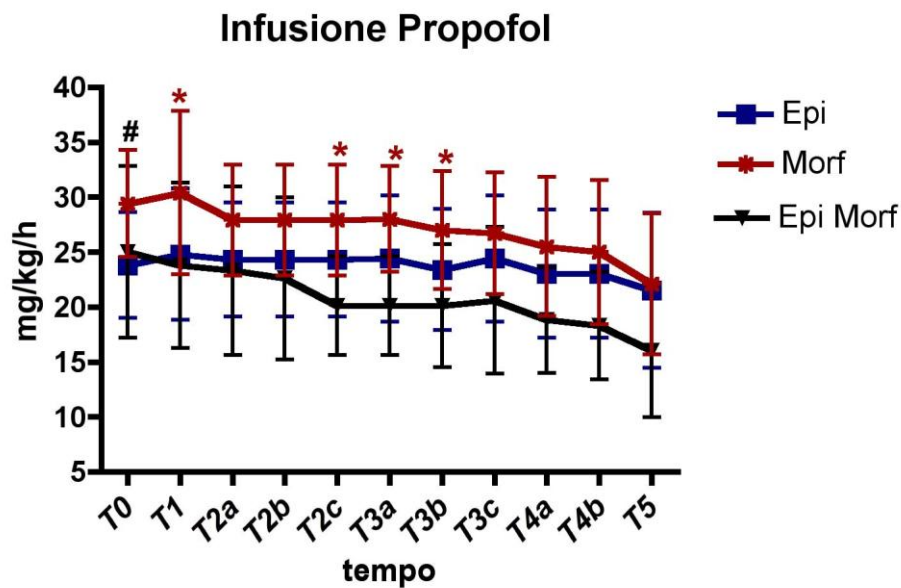


Grafico 3.6: dosaggi della infusione di propofol nei tre gruppi. * differenza significativa tra Morf ed Epi Morf; # differenza significativa tra Epi e Morf.

La velocità media di infusione di propofol nell'intraoperatorio ha mostrato delle differenze significative tra il gruppo Morf ed il gruppo Epi a T0. Differenze significative sono state anche riscontrate tra il gruppo Morf ed il gruppo Epi Morf ai tempi T1, T2c, T3a T3b. Tra il gruppo Epi ed il gruppo Epi Morf non sono state evidenziate differenze significative sul dosaggio del propofol in infusione. Nel gruppo Epi Morf, inoltre, è stata registrata una differenza tra T0 e i seguenti tempi: T2c, T3a, T3b, T3c, T4a, T4b e T5.

Durante l'intraoperatorio il 100% dei soggetti appartenenti al gruppo Morf ha avuto necessità di una rescue analgesia con fentanyl. Di questo gruppo a 7 casi su 10 sono stati somministrati boli di fentanyl di 2 mcg/kg l'uno, tra questi 1 soggetto è stato sottoposto ad infusione continua di fentanyl, e a 2 è stato somministrato fentanyl sia per boli, sia per infusione continua. Il gruppo Epi, invece, ha ricevuto fentanyl in boli nel 50% dei casi (5/10). Il gruppo Epi Morf, invece, durante l'intraoperatorio non ha ricevuto alcuna rescue analgesia di fentanyl.

Nel post-operatorio, nei primi 45 minuti dopo l'estubazione, è stata effettuata una valutazione del dolore (vedi tabella 3.3).

<i>Tempi</i>	<i>Gruppo Morf</i>	<i>Gruppo Epi</i>	<i>Gruppo Epi Morf</i>
T0	0(0-2)	0(0-2)	0(0-0)
T15	0(0-2)	0(0-3)	0(0-0)
T30	0,5(0-3)	0,5(0-2)	0(0-0)
T45	1(0-2)	1(0-2)	0(0-0)

Tabella 3.3: punteggio del dolore espresso come mediana e range nei tre gruppi nei primi 45 minuti dall'estubazione.

Nel post-operatorio i due gruppi sottoposti ad epidurale (gruppo Epi e gruppo Epi Morf) sono stati sottoposti ad una valutazione per verificare i tempi di ripresa della sensibilità cutanea, dei riflessi patellare e tibiale, della retrazione dell'arto e della capacità di stazione e di deambulazione.

	Sensibilità cute	Riflessi (patellare e tibiale)	Retrazione arto	Capacità di stazione	Capacità di deambulazione
Gruppo Epi	5,6±1,713	6,5±1,434	6,5±1,716	7,4±1,35	7,6±1,43
Gruppo Epi Morf	5,6±1,075	5,3±1,418	5,3±1,252	7,4±1,265	7,6±1,506

Tabella 3.4 : medie e deviazioni standard della ripresa dei riflessi e della capacità di deambulazione nei gruppi Epi ed Epi Morf espresse in ore.

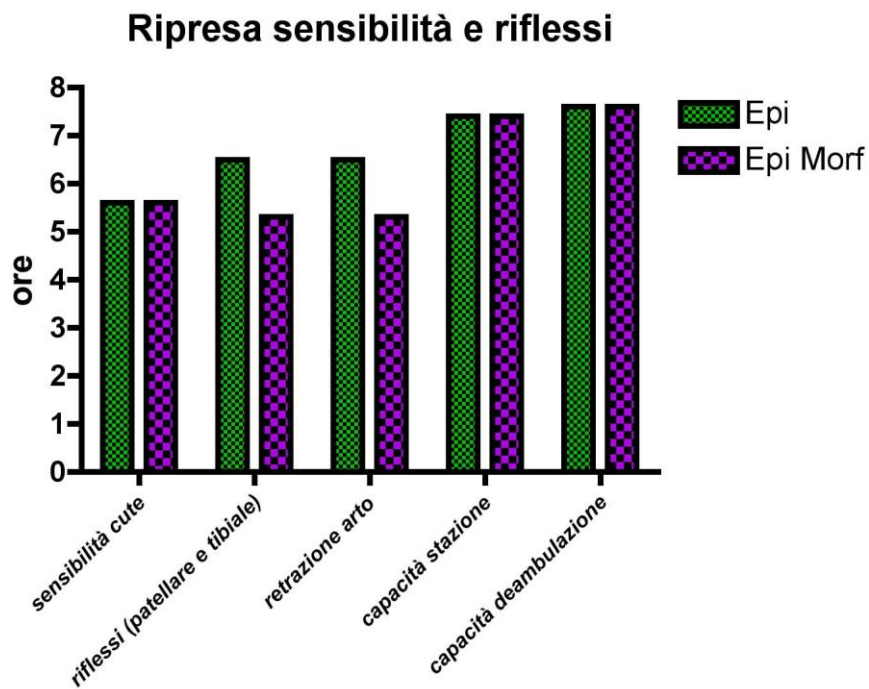


Grafico 3.7: ripresa della sensibilità e dei riflessi nei gruppo Epi ed Epi Morf.

A partire dalla prima ora dopo il risveglio i soggetti dei tre gruppi sono stati sottoposti ad una valutazione del dolore con un'apposita scala del dolore. In caso di necessità sono stati trattati con una rescue analgesia di morfina.

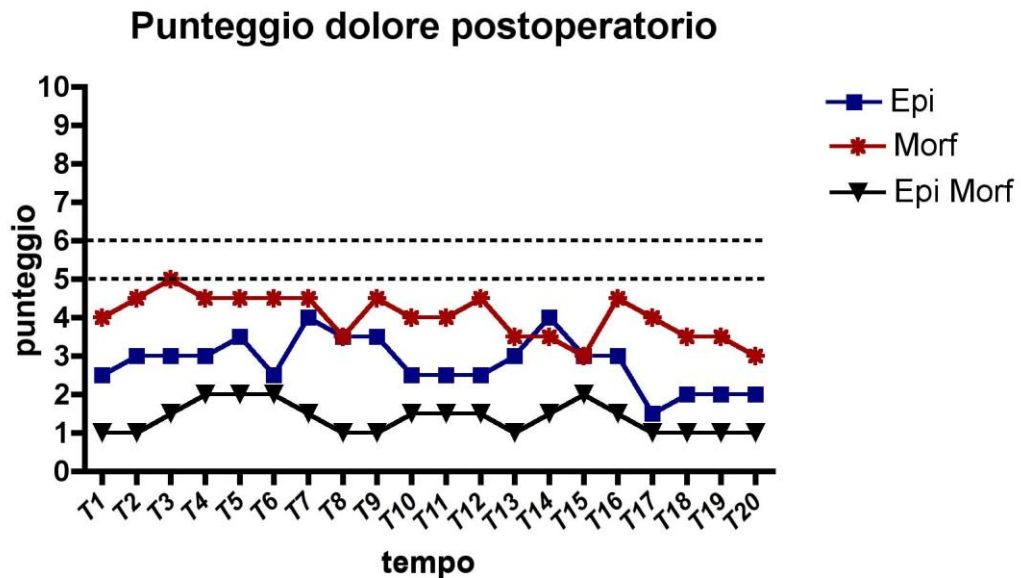


Grafico 3.8: mediane dei punteggi del dolore nei tre gruppi nel post-operatorio.

Nel punteggio del dolore post-operatorio (grafico 3.8) è stata identificata una differenza significativa tra il gruppo Morf ed il gruppo Epi Morf in tutti i tempi considerati (T1-T20). Altre differenze significative sono state riscontrate tra il gruppo Epi ed il gruppo Epi Morf nei tempi T8, T9 e T14. Tra il gruppo Morf ed il gruppo Epi sono state segnalate differenze significative ai tempi T11 e T17.

Nel gruppo Morf nel post-operatorio hanno ricevuto morfina 10 casi su 10, il 100% dei soggetti del gruppo. Anche nel gruppo Epi sono stati trattati per il dolore post-operatorio il 70% dei casi, 7 casi su 10. Nessun soggetto del gruppo Epi-Morf ha invece ricevuto una rescue analgesia con morfina nel periodo post-operatorio. Nel gruppo Morf, in media la necessità di una rescue analgesia è stata effettuata dopo circa 5 ore e mezza dall'inizio

dell'anestesia. Nel gruppo Epi, invece, è stata necessaria una rescue analgesia dopo circa 7 ore dall'esecuzione dell'epidurale.

Il consumo di morfina nel periodo post-operatorio ci evidenzia una differenza significativa fra i tre gruppi (grafico 3.9).

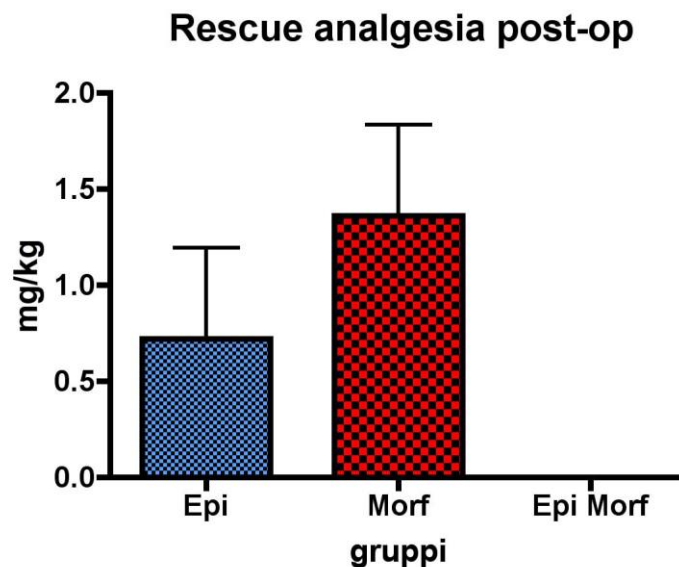


Grafico 3.9: dosaggio totale di morfina somministrato nel post-operatorio nei tre gruppi.

3.6 DISCUSSIONE

Questo lavoro ha mostrato che, nonostante nei gruppi Epi ed Epi Morf siano stati usati ampi volumi di anestetici per raggiungere i metameri di T1, non si sono sviluppati fenomeni di ipotensione dopo la somministrazione dei farmaci per via epidurale (grafico 3.3). Infatti, nei due gruppi in cui è stata effettuata l'epidurale, non sono state segnalate differenze significative di PAM tra il tempo Tbase (prima dell'epidurale) e Tepi. Da segnalare un caso nel gruppo Epi ed un caso nel Gruppo Epi Morf in cui in questa fase, dopo la somministrazione di farmaci per via epidurale, è stata registrata una diminuzione della PAM. Nel soggetto del gruppo Epi si è verificato un

abbassamento della PAM di circa 20 mm Hg, da 68 mm Hg di Tbase a 48 mm Hg di Tepi. Nel gruppo Epi Morf il soggetto in questione ha avuto un calo della PAM di circa 25 mm hg, passando da 70 mm Hg di Tbase a 45 mm Hg di Tepi. In virtù del fatto che si è trattato solo di due casi su venti, è stato ipotizzato che le cause dell'ipotensione possano essere ricondotte o alla velocità di esecuzione piuttosto che alla tecnica stessa dell'epidurale, o al volume somministrato, o ad un sovradosaggio di propofol in infusione. Dall'analisi statistica della PAM intraoperatoria, le differenze più significative le ha registrate il gruppo Epi Morf nei confronti del gruppo Epi e del gruppo Morf. La PAM del gruppo Epi Morf, infatti, ha registrato valori più bassi rispetto agli altri due gruppi in quasi tutti i tempi della chirurgia (vedi grafico 3.2), segnalando differenze significative con il gruppo Morf a T2a, T2b, T4a e T4b e con il gruppo Epi a T2a, T2c; T4a. Questi risultati, ci confermano che la morfina utilizzata nello spazio epidurale (gruppo Epi Morf), produce un'analgesia profonda e riduce la necessità di farmaci anestetici (Torske & Dyson, 2000), mantenendo quindi una PAM in un range adeguato. È stato necessario ricorrere all'utilizzo di colloidi per correggere l'ipotensione in 6 casi su 10 nel gruppo Morf, in 5 casi su 10 nel gruppo Epi ed in 1 caso su 10 nel gruppo Epi Morf. La dopamina è stata somministrata in 2 casi su 10 nel gruppo Morf così come nel gruppo Epi, ed in 3 casi su 10 nel gruppo Epi Morf. La dobutamina è stata utilizzata in 1 caso su 10 nel gruppo Epi, ed in 1 caso su 10 del gruppo Epi Morf. Questi risultati ci dimostrano che l'epidurale non è l'unica causa che può provocare ipotensione durante le procedure anestesologiche e chirurgiche, confermato anche dalla bibliografia che sostiene che l'ipotensione è una delle complicazioni più comuni durante l'anestesia e in seguito alla somministrazioni di oppioidi (Corletto, 2004). Infatti è stato constatato che il monitoraggio pressorio durante l'anestesia è da considerarsi obbligatorio in anestesia, e soprattutto durante la somministrazione di farmaci per via epidurale.

I dati relativi alla frequenza respiratoria (FR) non hanno evidenziato particolari differenze tra i tre gruppi. Questo dato è da considerarsi in parte alterato in quanto questo studio prevedeva una misura di precauzione del protocollo in cui era prevista una ventilazione assistita o controllata in caso di ipoventilazione. Infatti non ci sono studi che confermano una depressione respiratoria come conseguenza della somministrazione nello spazio epidurale di oppioidi alle dosi indicate (Campoy & Read, 2013)

Per quanto riguarda i dati relativi ai valori della frequenza cardiaca e dell'EtCO₂ non sono state riscontrate differenze da segnalare.

Il piano analgesico intraoperatorio dei tre gruppi ha fornito dei risultati con delle differenze tra i tre gruppi. Nel gruppo Morf si è resa necessaria una rescue analgesia nel 100% dei casi, nel gruppo Epi nel 50%, e nel gruppo Epi Morf nello 0% dei casi. La richiesta di una rescue analgesia nel gruppo Epi può essere dovuta a vari fattori. Fra questi:

1. Errore nel calcolo della dose o fallimento del nomogramma di Otero: ciò implica una ridotta dose di anestetico locale impiegato, per cui i farmaci possono essere arrivati nelle zone più craniali in un volume nettamente ridotto rispetto alle zone più caudali, causando pertanto la cessazione dell'azione anestetica prima, senza coprire tutti i tempi della chirurgia.
2. Errore dell'operatore nell'esecuzione della tecnica epidurale: ciò può aver portato ad una desensibilizzazione assente per un errato posizionamento dell'ago di Tuohy o ad una parziale desensibilizzazione per un non perfetto posizionamento dell'ago, o alla diffusione dell'anestetico locale a macchia di leopardo per presenza di bolle d'aria somministrate con la siringa a bassa resistenza durante la verifica del posizionamento dell'ago nello spazio epidurale.
3. Presenza di patologie a livello dello spazio epidurale: lacinie con conseguente diffusione non omogenea del farmaco.

Nel gruppo Epi nessun soggetto ha avuto però necessità di ricorrere ad un'infusione continua di fentanyl. Questo gruppo è stato infatti trattato esclusivamente con boli di fentanyl, a differenza del gruppo Morf in cui in 3 casi si è dovuti intervenire con un'infusione continua di fentanyl. Il fatto che a nessun soggetto del gruppo Epi sia stata effettuata un'infusione continua di fentanyl, ci indica che probabilmente la causa di una mancata analgesia sia dovuta ad una non completa desensibilizzazione della zona interessata dalla chirurgia. Inoltre, nessuno dei casi del gruppo Epi Morf ha avuto necessità di una rescue intraoperatorio: questo dato ci conferma il sinergismo tra anestetico locale ed oppioidi somministrati per via epidurale (Jones, 2001).

L'analisi statistica dell'infusione di propofol ha mostrato differenze significative tra il gruppo Epi Morf ed il gruppo Morf in più tempi: T1, T2c, T3a e T3b. Differenza tra il gruppo Epi ed il gruppo Morf è stata riscontrata al tempo T0. Questi dati ci indicano che nei gruppi in cui è stata effettuata l'epidurale (Epi Morf ed Epi), i dosaggi dell'infusione di propofol sono stati nettamente inferiori per garantire un buon grado di anestesia durante la chirurgia rispetto al gruppo Morf (vedi grafico 3.6). Questo a conferma che l'anestesia epidurale intraperatoria riduce la quantità di propofol in infusione continua necessaria a garantire una buona anestesia (Tussell et al., 2005).

Per quanto riguarda il punteggio del dolore post-operatorio, i dati rilevati hanno fornito risultati interessanti. Tra il gruppo Morf ed il gruppo Epi Morf sono state evidenziate differenze significative in tutti i tempi considerati (da T1 a T20). Tra il gruppo Epi ed il gruppo Epi Morf differenze significative sono state riscontrate ai tempi T8, T9 e T14. Tra il gruppo Epi ed il gruppo Morf sono state trovate solo due differenze significative ai tempi T11 e T17. I dati sul punteggio del dolore risultano

però alterati dalla rescue analgesia di morfina che veniva somministrata quando la scala del dolore raggiungeva un punteggio pari o superiore a 5 o a 6 per garantire comunque un piano analgesico adeguato in caso di dolore. I risultati ottenuti sono infatti da valutare insieme alla rescue analgesia di morfina che è stata somministrata in caso di necessità ai vari gruppi. La dose maggiore di morfina utilizzata è stata somministrata al gruppo Morf, seguita dal gruppo Epi. Nel gruppo Epi Morf nessun soggetto è stato trattato con una rescue analgesia di morfina. Tutti i dati ci confermano infatti l'efficacia analgesica post operatoria del gruppo Epi Morf, in quanto l'effetto della morfina per via epidurale ha una durata fino a 24h e riduce l'uso di analgesici nel post-operatorio (Campoy & Read, 2013).

Gli effetti di desensibilizzazione e di blocco motorio dell'epidurale non hanno mostrato differenze importanti tra i due gruppi sottoposti ad epidurale. I soggetti del gruppo Epi hanno ripreso la sensibilità cutanea in media dopo 5 ore e mezza dopo l'esecuzione dell'epidurale, così come quelli del gruppo Epi Morf. La ripresa dei riflessi (patellare e tibiale) con la retrazione dell'arto si sono verificate dopo circa 6 ore e mezza dall'epidurale nel gruppo Epi, mentre nel gruppo Epi Morf circa 5 ore e mezza dopo. La ripresa della stazione e della deambulazione sia nel gruppo Epi sia nel gruppo Epi Morf si sono verificate dopo circa 7-8 l'epidurale. Questi risultati ci indicano che l'effetto dell'epidurale con ropivacaina allo 0,5% può avere una durata fino a 5-6 ore, che coincide con la durata dell'effetto della ropivacaina per via epidurale (Corletto, 2004). Infatti, mentre nel gruppo Morf nel postoperatorio ai soggetti è stata somministrata una rescue analgesia di morfina entro poche ore dalla fine della chirurgia, il gruppo Epi è stato trattato con morfina in media dopo 7 ore dall'esecuzione dell'epidurale. Inoltre la somiglianza dei tempi di ripresa del treno posteriore tra il gruppo Epi ed il gruppo Epi Morf (in cui è stata aggiunta morfina per via epidurale), ci dimostra che la morfina somministrata per via

epidurale provoca analgesia con blocco sensitivo senza blocco motorio (Corletto, 2004).

3.7 CONCLUSIONI

La somministrazione di anestetici locali ed oppioidi per via epidurale rappresenta una scelta riconosciuta per la gestione del dolore intraoperatorio. Essa costituisce inoltre un valido supplemento all'anestesia generale ed un metodo efficace per assicurare un'analgesia nel postoperatorio senza un blocco motorio duraturo nel tempo.

Questo studio ha dimostrato che l'associazione, in anestesia generale, effettuata con infusione continua di propofol ed anestesia loco-regionale ottenuta con ropivacaina 0,5% e morfina somministrate a livello dello spazio epidurale, è un'ottima scelta per il controllo del dolore intra e post-operatorio. Inoltre, la scelta di questo protocollo ha reso possibile ridurre la somministrazione di ulteriori farmaci anestetici per mantenere un buon grado di sedazione intraoperatoria.

È stato visto che, nonostante i tempi di ripresa nel post-operatorio, la tecnica epidurale con ropivacaina allo 0,5% e morfina ha prodotto una temporanea paralisi del treno posteriore ben accettata dai soggetti inclusi in questo studio. Al termine della paralisi, è stata confermata l'efficacia analgesica della morfina somministrata per via epidurale.

Questo studio ha infatti mostrato come l'intervento chirurgico di mastectomia totale monolaterale sia a tutti gli effetti un intervento molto doloroso, richiedendo quindi un monitoraggio continuo ed accurato del dolore per poter intervenire istantaneamente in caso di necessità. A nostro avviso sarebbe infatti opportuno richiedere un'ospedalizzazione dei pazienti sottoposti a mastectomia totale almeno per le prime 20 ore dalla chirurgia.

Visti i risultati, questo studio ha dimostrato che l'anestesia epidurale con ropivacaina allo 0,5% e morfina, calcolata con il normogramma di Otero, è un'ottima scelta per il trattamento del dolore intra e post-operatorio in corso di mastectomie totali monolaterali, in quanto riesce a coprire tutte le aree interessate dalla chirurgia, senza quindi dover mai intervenire con ulteriori farmaci analgesici.

Bibliografia

- Adams H. R., *Premesse sulla trasmissione neuro umorale e sul sistema nervoso autonomo*, cap. 5, sez 2, in Adams H. R. *Farmacologia e terapeutica veterinaria*, E.M.S.I.-Roma, 1999
- Almaeida F.T., Fantoni D.T., Mastrocinque S., Tatarunas A.C., Imagawa V.H., *Epidural anesthesia with bupivacaine, bupivacina and fentanyl, or bupivacaine and sufentanil during intravenous administration of propofol for ovariohysterectomy in dogs*, JAVMA, Vol. 230, No. 1., 2007
- Arthur G.R., Feldman H.S., Covino B.G., *Comparative Pharmacokinetics of Bupivacaine and Ropivacaine, a New Amide Local Anesthetic*, Anesth. Analg., 1988; 67: 1053-8
- Bufalari A., Bellezza E, Di Meo A, Valia Liotta V, *L'impiego della medetomidina per via epidurale nell'anestesia endovenosa con propofol nel cane. Esperienze cliniche*, in rivista di zootecnia e veterinaria, vol. 27; p. 19-31, 1999
- Campoy L., *Epidural and spinal anaesthesia in the dog*, In Practice 2004; 26: pp. 262-269
- Corletto F., *Anestesi locoregionali*, in Corletto F., *Anestesia del cane e del gatto*, Poletto Editore, 2004
- Feldman H.S., Covino B.J., *Comparative Motor-Blocking Effects of Bupivacaine and Ropivacaine, A New Amino Amide Local Anesthetic, in the Rat and Dog*, Anesth. Analg., 1988;67:1047-52
- Fletcher T. F., *Spinal Cord and Meninges*, in Evans- De Lahunta *Miller's Anatomy of the Dog*, Elsevier Ed. , 2013
- Fonda D., *Anestetici locali*, in Fonda D., *Dolore e analgesia negli animali*, Point Veterinarie Italie Ed., Milano, 2009, pag. 424

- Franci P., Sarotti D., *Anestesia e analgesia locoregionale*, in Bufalari-Lachin, *Anestesia cane gatto e animali non convenzionali*, Elsevier Ed., Milano, 2012
- Herperger L.J., *Postoperative urinary retention in a dog following morphine with bupivacaine epidural analgesia*, Can. Vet. J., 1998;39: pp. 650-652
- Jones R.S., *Epidural Analgesia in the Dog and Cat*, The Vet. Journal, 2001, 161, 123-131
- König H.E., Liebich H.G., Červený C., *Sistema nervoso*, in König-Liebich, *Anatomia dei mammiferi domestici*, Vol. 2, Piccin Ed., Padova, 2006
- Leone S., Di Cianni S., Casati A., Fanelli G., *Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine*, Acta Biomed., 2008; 79: 92-105
- Liebich H.G., König H.E., *Scheletro assile*, in König-Liebich, *Anatomia dei mammiferi domestici*, Vol. 1, Piccin Ed., Padova, 2006
- Martin-Flores M., *Clinical Pharmacology and Toxicology of Local Anesthetics and Adjuncts*, in Campoy L., Read M.R., *Small Animal Regional Anesthesia and Analgesia*, Wiley-Blackwell, 2013
- Otero P.E., *Anestesia Locorregional do Neurieixo*, in Klaumann P.R., Otero P.E., *Anestesia Locorregional em Pequenos Animais*, Roca Ed., 2013
- Otero P.E., Campoy L., *Epidural and Spinal Anesthesia*, in Campoy L., Read M.R., *Small Animal Regional Anesthesia and Analgesia*, Wiley-Blackwell, 2013
- Pekcan Z., Koc B., *The postoperative analgesic effects of epidurally administered morphine and transdermal fentanyl patch after ovariohysterectomy in dogs*, Vet. Anaesth. Analg., 2010, 37, 557-565

- Pelagalli G. V., Botte V., *Articolazioni*, in Pelagalli G. V.- Botte V. Anatomia veterinaria sistematica e comparata, vol. primo, Edi-Ermes Milano, 1999
- Pelagalli G. V., Botte V., *Scheletro*, in Pelagalli G. V.- Botte V. Anatomia veterinaria sistematica e comparata, vol. primo, Edi-Ermes Milano, 1999
- Pelagalli G. V., Botte V., *Sistema nervoso centrale*, in Pelagalli G. V.- Botte V. Anatomia veterinaria sistematica e comparata, vol. secondo, Edi-Ermes Milano, 1999
- Pelagalli G. V., Botte V., *Sistema nervoso periferico*, in Pelagalli G. V.- Botte V. Anatomia veterinaria sistematica e comparata, vol. secondo, Edi-Ermes Milano, 1999
- Robertson S., *Epidural Injection & Catheter Placement*, Analg/Anesth, 2003, pag. 53-57
- Steffey E. P., Booth N. H., *Anestetici locali*, cap.15, sez. 3., in Adams H. R. Farmacologia e terapeutica veterinaria, E.M.S.I.-Roma, 1999
- Threlfall A., Viscasillas J., Volk A., *Localised cutaneous reaction after epidural administration of preservative free morphine and ropivacaine?*, Vet. Anaesth. Analg., Vol. 39, 5, pp. 559-560, 2012
- Torske K.E., Dyson D.H., *Epidural Analgesia and Anesthesia*, Vet. Clin. North Am. Small An. Pract., 2000 Jul;30 (4): 859-874
- Tussel J.M., Andaluz A., Prandi D., Costa C., García F., *Effects of epidural anaesthesia-analgesia on intravenous anaesthesia with propofol*, Vet Journ., 169, (2005), 108-112
- Valverde A., *Epidural Analgesia and Anesthesia in Dogs and Cats*, Vet. Clin. Small Anim. 38 (2008) 1205-1230
- Valverde A., Dyson H.D., McDonell W.N., *epidural morphine reduces halothane MAC in dog*, Can. J. Anaesth., 1989 / 36: 6 / pp. 629-632

- Wehrenberg A.P., Freeman L., Ko J.C., Payton M.E. Spivack R.E., *Evaluation of Topical Epidural Morphine for Postoperative Analgesia Following Hemilaminectomy in Dogs*, Vet. Ther., 2009, 10(4): E1-E12
- Wetmore L.A., Glowaski M.M., *Epidural Analgesia in Veterinary Critical Care*, Clin. Tech. Small Anim. Practice, Vol. 1, No. 3 (August), 2000: pp. 177-188
- Yaksh T.L., Provencher J.C., Rathbun L., Kohn F.R., *Pharmacokinetics and Efficacy of Epidurally Delivered Sustained-release Encapsulated Morphine in Dogs*, Anesthesiology, 1999, 90, 1402-12

Ringraziamenti

Ringrazio la prof.ssa Breggi per essere molto più di una professoressa, per la serenità che trasmette e per salutarmi ogni giorno con un abbraccio caloroso.

Un grazie sentito alla dott.ssa Angela Briganti, per gli insegnamenti teorici e pratici che mi ha dato, per il prezioso e straordinario aiuto nel compilare questa tesi, per mettere tutta se stessa per gli altri, per le colazioni dopo le notti, per il suo modo unico di farsi volere bene ed apprezzare, e per essere una persona che mai dimenticherò.

Al dott. Diego Portela, per le lezioni di anestesia e per i neosillogismi italo argentini.

Ad Hamaseh, per aver condiviso insieme i casi di questa tesi(senza di te non ce l'avrei mai fatta!!).

Alla dott.ssa Valentina Andreoni, per i turni degli ultimi mesi.

Alla dott.ssa Viola, per tutte le mastectomie di questa tesi e per gli indimenticabili commenti sul nostro gruppo "Amici di Amici".

Al dott. Mario Giorgi, per l'aiuto in questa tesi e la sua simpatia.

Un grazie ai miei compagni di corso, che mi hanno aiutato a sentirmi meno lontano da casa, in particolare alla Roby, per le fantastiche risate in aula e fuori, alla Teso, per il 30 più assurdo, alla Gigi, per condividere istantaneamente foto da brivido, alla Para Sallina, per essermi ritrovato con lei in un mondo parallelo, a Francisco, per aver condiviso con me il tirocinio dai polli, e alla Vale, per i pascoli caprini.

A Margot, per il mio ultimo esame insieme e per i preparativi per questa laurea.

A Sara, per essere stata il mio "mentore universitario" ancor prima di iscrivermi all'università e per i sabato mattina in ambulatorio.

All'Ele, per essere stata un'ottima compagna di studi, di esami, per essere un'amica sempre presente e per la gioia di vederla diventare una mamma eccezionale.

Un grazie ai miei colleghi piccoli schiavi di ieri e di oggi per aver condiviso i turni infiniti e per avermi seguito i monitoraggi: Cinzia, per le confidenze al telefono, Fede T., per i bei mesi trascorsi insieme, Fra (Butor), per le perle romanacce, Giulio, per farmi spezzare dalla risate con niente, Alberto, per essere il livornese più simpatico, Fede (Little Shepherd), per aver iniziato insieme i turni in anestesia, Claudia, per essere stata testimone del mio ultimo esame fino alla fine, Giulia, Samu, Tommy, Barbara e Flavia.

Un grazie particolare a Gaia per aver condiviso pienamente gli ultimi mesi di università, per i ritrovi alla civetta, per esserci supportati a vicenda e per aver trovato in lei un'amica inaspettata.

Un grazie ai miei amici di Firenze: a Laura, per tutti i pomeriggi di studio, ad Ana, per la lunga amicizia, all' Eu, per essere eccezionalmente unica, alla Fatima, per le telefonate a commentare Amici, ad Andre, per le peggio risate, a Luca, per le consulenze informatiche e le merende da Giorgio, a Francesca, Claudia e Alice, per le belle serate, a Giorgia, per essere semplicemente @, a Claudio, per chiamarmi Mario, all' Ali, per le chiacchierate da Badiani, alla Giovanna, per la forza che emana, alla Cami, a David, alla Bea, a Lorenz, per tutte le fantastiche cene, e alla Livia, per essere la bambina più bella.

Un grazie particolare a Caterina, per le nostre innumerevoli esperienze e i nostri versi che solo noi capiamo, per le risate fino a stare male, per tutte le vacanze insieme, per avermi sempre sostenuto e per il lungo viaggio da Barcellona e Pisa, dimostrazione di una straordinaria amicizia.

Un ringraziamento a Chicca, per le fantastiche estati sulla Côte d'Azur, per la bella amicizia nonostante la distanza.

Grazie alla Fi-Pi-Li, per non essere a pagamento.

Grazie a Cuba, per essere la bassotta perfetta.

Un ringraziamento speciale alla mia famiglia: ai miei nonni Tonina e Roberto, alla nonna Carla, per i pranzi all'ultimo minuto, ai miei zii Danilo, Enrico ed Elena, a Nenen ed alla zia Romana, per essersi sempre particolarmente interessata a me e alla mia carriera universitaria.

Un grazie a mia sorella Sara, per la sua ammirevole passione per gli animali.

Ma il ringraziamento più grande e più sentito va ai miei genitori, che in tutti questi anni non mi hanno mai fatto mancare nulla e mi hanno permesso di studiare e di raggiungere questo traguardo con i miei tempi, sostenendomi sempre in tutti i modi possibili. Vi voglio bene. E un grazie speciale a mia mamma, per avermi trasmesso la passione per questo magnifico lavoro.